



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
VFT-DR-2009-0002**

**SIÇANLARDA TNBS (TRİNİTRO BENZEN SÜLFONİK
ASİT) İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL KRONİK KOLİT
MODELİNDE ANGIOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNİHİTÖRLERİ İLE ANGIOTENSİN RESEPTÖR
BLOKÖRLERİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Tansu ÇINAR

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ferda AKAR**

AYDIN - 2009

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
VFT-DR-2009-0002**

**SIÇANLARDA TNBS (TRİNİTRO BENZEN SÜLFONİK
ASİT) İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSSEL KRONİK KOLİT
MODELİNDE ANGIOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNİHİTÖRLERİ İLE ANGIOTENSİN RESEPTÖR
BLOKÖRLERİNİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Tansu ÇINAR

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ferda AKAR**

AYDIN - 2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Tansu ÇINAR tarafından hazırlanan “Sıçanlarda TNBS ile oluşturulmuş deneysel kronik kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile angiotensin reseptör blokörlerinin etkilerinin karşılaştırılması” başlıklı tez, 18/06/2009 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

<u>Ünvanı, Adı ve Soyadı :</u>	<u>Üniversitesi :</u>	<u>İmzası:</u>
1- Prof. Dr. Ferda AKAR	ADÜ, Veteriner Fakültesi	
2- Prof. Dr. Mustafa BİRİNCİOĞLU	ADÜ, Tıp Fakültesi	
3- Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	
4- Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT	ADÜ, Veteriner Fakültesi	
5- Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN	ADÜ, Veteriner Fakültesi	

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yangılı bağırsak hastalıkları 1900'lü yılların başlarında elektrik sigmoidoskopun keşfi ile ayırıcı tanısına gidilmeye başlanmış hastalıklar içersinde yer alan, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki alt tipi bulunan bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, sigara bağımlılığı, appendektomi, enfeksiyöz ajanlar gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.4 milyon, Avrupa'da ise 2.2 milyon kişi bu hastalığa yakalanmış durumdadır. Bu nedenle hastalık yıllar boyu cerrahi, genetik bilimi ve farmakoloji gibi birçok bilim dalının kapsamı içersinde yer alır.

Renin angiotensin sistem, humoral denge ve kan basıncı üzerinde etkisi olan bir sistemdir. Ancak yapılan çalışmalar ile angiotensin reseptörleri varlığı ortaya konularak sınıflandırılmış ve bunların humoral denge dışında, kalp hücrelerinin yeniden yapılanması, nefritis, aterosklerozis, hepatitis, tümör anjiyogenezisi gibi birçok olguda rol oynadığı belirtilmiştir. Renin angiotensin sisteminin kolit olgularında da rol oynadığı ifade edilmiştir.

Renin angiotensin sistem kaynaklı hastalıkların sağaltımı amacıyla angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve reseptör bazında inhibisyon sağlayan angiotensin reseptör blokörleri keşfedilmiştir. Kolit olgularında renin angiotensin sistemin etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda araştırma yapılmış ve angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkisi ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada TNBS (trinitro benzen sülfonik asit) ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril ve angiotensin reseptör blokörü olan losartanın iyileştirici rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Yangılı Bağırsak Hastalıkları	2
1.1.1. Kolon Anatomisi	3
1.1.2. Yangılı Bağırsak Hastalıklarının Tarihçesi	5
1.1.3. Yangılı Bağırsak Hastalıklarının Önemi	5
1.1.4. Etiyopatogenez	6
1.2. Renin Angiotensin Sistem (RAS)	10
1.2.1. Angiotensinojen	11
1.2.2. Renin	12
1.2.3. Angiotensinler	12
1.2.4. Angiotensin Reseptörleri	14
1.2.5. Angiotensin II nin Fizyolojik Etkileri	16
1.2.6. Angiotensin Dönüştürücü Enzim	17
1.2.7. RAS ve Yangı	18
1.2.7.1. RAS aracılıklı vasküler permabilite değişimi	19

1.2.7.2. RAS'ın yangı hücrelerinin adezyonu ve kemotaksisi üzerine etkileri	20
1.2.7.3. RAS'ın kemokin ekspresyonu üzerine etkileri	21
1.2.7.4. RAS'ın infiltre olan immun hücreler üzerinde etkisi	22
1.2.7.5. AngII tarafından indüklenen infiltrasyonun moleküler mekanizması	22
1.2.7.6. RAS-yangı-oksidatif stres ilişkisi	23
1.2.7.7. Doku tamirinde RAS'ın rolü	24
1.3. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Angiotensin Reseptör Blokerleri	25
1.3.1. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	25
1.3.1.1. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Yangı	27
1.3.2. Angiotensin Reseptör Blokerleri	28
1.3.2.1. Angiotensin Reseptör Blokerleri ve Yangı	29
1.4. Trinitro Benzen Sulfonik Asit (TNBS) Kolit Modeli	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Gereç	32
2.1.1. Hayvan Materyali	32
2.1.2. Deneme Grupları	32
2.2. Yöntem	33
2.2.1. TNBS ile Deneysel Kolit Modeli Oluşturulması	33
2.2.2. Kolon Yangısının ve Hasarının Değerlendirilmesi	33
2.2.3. Biyokimyasal Analiz	34
2.2.3.1. Total Protein Miktarı Ölçümü	34
2.2.3.2. Glutasyon Analiz Yöntemi	35
2.2.3.3. Hidroksipirolin Analiz Yöntemi	35
2.2.3.4. Malondialdehit Aktivitesi Ölçümü	35
2.2.3.5. Miyeloperoksidaz Aktivite Ölçümü	36
2.2.4. Cihazlar	36
2.2.5. İlaç Standartları ve Kimyasallar	36
2.2.6. İstatistiksel Değerlendirme	37
3. BULGULAR	38
3.1. Histopatolojik Bulgular	38
3.2. Biyokimyasal Bulgular	43
3.2.1. Glutasyon Aktivitesi	44

3.2.2. Hidroksiprolin Seviyeleri	45
3.2.3. Malondialdehit Aktivitesi	46
3.2.4. Myeloperoksidaz Aktivitesi	47
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ	53
ÖZET	54
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	69
TEŞEKKÜR	70

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1.1. Angiotensin reseptörlerinin fonksiyonları ve yerleşim bölgeleri	16
Çizelge 2.1. Deneme grupları	32
Çizelge 2.2. Skorlama tablosu	34
Çizelge 3.1. Mikroskopik skorlama tablosu	39
Çizelge 3.2. Biyokimyasal analizlere göre kontrol, losartan ve kaptopril gruplarındaki değişimin 3. gün sonuçları	43
Çizelge 3.3. Biyokimyasal analizlere göre kontrol, losartan ve kaptopril gruplarındaki değişimin 7. gün sonuçları	43
Çizelge 3.4. Glutasyon aktivitesi tanımlayıcı istatistiği	44
Çizelge 3.5. Hidroksiprolin seviyeleri tanımlayıcı istatistiği	45
Çizelge 3.6. Malondialdehit aktivitesi tanımlayıcı istatistiği	46
Çizelge 3.7. Myeloperoksidaz aktivitesi tanımlayıcı istatistiği	47

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Renin angiotensin sisteminde ADE ve onun homoloğu ADE2'nin katalizlediği reaksiyonların birlikte gösterimi	14
Şekil 1.2. AngII nin yangısal reaksiyonda infiltrasyonu tetiklemedeki olası mekanizma	19
Şekil 3.1. Kontrol 1A grubuna ait mikroskopik görünüm	40
Şekil 3.2. Losartan 2B grubuna ait mikroskopik görünüm	40
Şekil 3.3. Kaptopril 3A grubuna ait mikroskopik görünüm	41
Şekil 3.4. 1A, 2A ve 3A grubuna ait mikroskopik skorlama	42
Şekil 3.5. 1B, 2B ve 3B grubuna ait mikroskopik skorlama	42
Şekil 3.6. Gruplara göre 3.gün glutasyon aktivitesi	44
Şekil 3.7. Gruplara göre 7 .gün glutasyon aktivitesi	44
Şekil 3.8. Gruplara göre 3.gün hidroksiprolin seviyeleri	45
Şekil 3.9. Gruplara göre 7.gün hidroksiprolin seviyeleri	45
Şekil 3.10. Gruplara göre 3.gün malondialdehit aktivitesi	46
Şekil 3.11. Gruplara göre 7.gün malondialdehit aktivitesi	46
Şekil 3.12. Gruplara göre 3.gün myeloperoksidaz aktivitesi	47
Şekil 3.13. Gruplara göre 7.gün myeloperoksidaz aktivitesi	47

KISALTMALAR

AGT	: Angiotensinojen	NF-κB	: Nükleer faktör –B
Ang	: Angiotensin	NO	: Nitrik oksit
API-1	: Protein kinaz aktive edici protein	NOS	: Nitrik oksit sentetaz
DSS	: Dekstran sülfat sodyum	RAS	: Renin angiotensin sistem
ECM	: Ekstraselüler matriks	ROM	: Reaktif oksijen metaboliti
GSH	: Glutasyon	TGF-β	: Transformin büyüme faktörü β
HYP	: Hidroksiprolin	Th	: Yardımcı T hücreleri
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü	TNBS	: Trinitro benzen sülfonik asit
IL	: İnterlökin	TNF-α	: Tümör nekroz faktör-α
I-R	: İskemik reperfüzyon	VCAM	: Venöz adezyon molekülü
MDA	: Malondialdehid	VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
MMP	: Metalloproteinaz	VPF	: Vasküler permabilite faktörü
MPO	: Myeloperoksidaz		

1. GİRİŞ

Yangılı bağırsak hastalıkları ile ülseratif kolit ve Crohn hastalığının etyolojisi kesin bilinmeyen ve muhtemelen immünolojik olaylara bağlı gastrointestinal sistemde kronik değişikliklere neden olan bozukluklardır. İmmünopatolojik olayların sürerliliği hastalığın kronikleşmesine neden olmaktadır. Bağırsaklarda immün hücre sel cevabı ortaya çıkaran çok sayıda bileşik tanımlanmıştır. Örneğin asetik asit (Terzioglu 1997), dinitroklorobenzen (DN CB) veya 2,4,6-trinitrobenzen sulfonik asid (TNBS) bu bileşikler arasındadır (Selve 1992, Norris 1982) .

TNBS koliti, T-helper tip 1 cevabı gösterir ve Crohn hastalığını oluşturur (Neurath 1995). TNBS kolitinde, aktive edilmiş mast hücrelerinden salınan ürünlerin direkt veya indirekt etkileri, epitelial bariyerin fonksiyonunda değişikliklere neden olabilir (Stein 1998). Bu mukozal inflamasyon, lümeden su absorpsiyonunun azalmasına ve ishale neden olur (Stein 1995).

TNBS kolitinde immün sistemin etkisiyle bağırsakta çeşitli bozukluklar meydana gelmektedir. Yangılı bağırsaktan hazırlanmış ve düşük doz antijen ile doyurulmuş olan ekstraktın, ağız yoluyla uygulanması, bozulmuş proenflamatuar ve anti enflamatuar sitokin dengesini düzeltir. Böylece klinik, makroskobik ve mikroskobik iyileşme sağlanır (İlan 2000). Yine Non-selektif Endotelin (ET) A/B reseptör antagonistleri (bosentan, Ro48-5695) TNBS ile kolit oluşturulmadan önce uygulandıklarında doku hasarının progresyonunu önlemektedirler (El-Haj 2002).

Crohn koliti bulunan hastalarda mukozal Angiotensin-I (AngI) ve Angiotensin-II (AngII) seviyelerinin normal gruba göre artmış olduğu ve AngI ile AngII'nin mukozal seviyelerinin Crohn hastalığındaki makroskobik yangının derecesi ile orantılı olduğunu

bildirilmiştir (Paul 2006). Bununla birlikte TNBS modelinde angiotensin enzim inhibitörü ile yapılmış çok az sayıda literatür mevcuttur (Jahovic ve ark 2005, Wengrower 2004). Bu çalışmalar içerisinde, TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptoprilin doku glutasyon içeriği dışındaki tüm inflamasyon kaynaklı parametreleri azalttığı ve ayrıca makroskobik ve mikroskobik lezyon skorlarının kaptopril uygulaması ile azaldığı, lizinopril uygulanan gruplarda ise değişim olmadığı belirtilmiştir (Jahovic ve ark 2005). Wengrower ve ark (2004) tarafından yapılan araştırmada da kaptoprilin deneysel kolit modelinde antifibrotik etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Yapılan literatür taraması sonucunda angiotensin reseptör blokörlerinin TNBS ve diğer deneysel kolit modellerinde denenmediği anlaşılmıştır. Bu çalışmada, sıçanlarda TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril ve angiotensin reseptör blokörü losartanın iyileştirici rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Yangılı Bağırsak Hastalıkları

Yangılı bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti kapsayan bir hastalıktır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, kronik ve tekrarlayan bir bağırsak hastalığıdır. Bu hastalıkların immunoregülatör sistem üzerine etki ederek gastrointestinal mukoza yangısına sebep olan genetik ve çevresel faktörler sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Mpofu 2006).

Ülseratif kolit kolonda diffüz mukozal inflamasyon ile karakterizedir. Hastalık çoğunlukla distalde ve yaygın olarak bulunabilir. Distal hastalık koliti, rektumla (proktitis) veya rektum ve sigmoid kolonla sınırlandırılabilir (proktosigmoidit). Hastalık sola yerleşik kolit, yaygın kolit veya pankolit yani kolonun tümünün yangısı olarak da gözlenebilir. Crohn hastalığı ise düzensiz ve çepere özgü yangıdır ve gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilir. Hastalık lokasyonu (terminal, ileal, kollonik, ileçekal, üst gastrointestinal) veya seyri (yangısal, fistüllü, daralmalı) ile tanımlanmaktadır. Bu değişkenlik Viyana sınıflandırması ile düzenlenmiştir. Yangılı bağırsak hastalarının %5'inde hastalığın klinik, endoskopik ve radyolojik kriterler ile adlandırılmamasının nedeni, hastaların birçok özelliği bir arada göstermeleridir. Bu tip hastalıklar tanımlanamamış kolit olarak adlandırılmaktadır (Carter 2004).

1.1.1. Kolon Anatomisi

Kolon ileosekal bileşkeden başlayıp anüse kadar uzanan sindirim sistemi kısmıdır. Sekum ile terminal ileum arasında iliosekal kapak bulunur. Bu kapak sayesinde kolonik içeriğin ileuma geçişi engellenir. Longitudinal kas lifleri bir araya gelerek *tenya omentalis*, *tenya libera*, *tenya mesokolika* denilen üç ayrı bant oluşturur. Sirküler kas lifleri ise haustra denilen keselenmeleri meydana getirir. *Pilika semilunaris* denilen hilal biçimli yapılarla haustralar birbirinden ayrılırlar. *Apendiks epiploika* ise tenyalara tutunan periton kaplı yağlı çıkıntılardır. Kolon duvarı sırasıyla içten dışa; mukoza, submukoza, içte sirküler kaslar, dışta longitudinal kaslar ve serozadan oluşur (Dede 2007). Kolon mukozası, villusları olmayan ince bağırsak mukozasına benzer. Mukoza yüzeyinde birbirine çok yakın 0,5 mm uzunluğunda tübüler kriptler yapan basit kolumnar epitelium yer alır. Kolonik kriptlerde müsin salgılayan goblet hücreleri fazla sayıdadır. Arada nöroendokrin hücreler de yer alır. Kolonik kriptlerde müsin salgılayan goblet hücreleri fazla sayıdadır. Arada nöroendokrin hücreler de yer alır. Submukozada yumuşak bir konnektif doku ile çevrili damar ve lenfatikler yer alır. İçteki sirküler kas, kolon boyunca uzanan devamlı bir tabaka yaparken, dıştaki longitudinal adele lifleri haustra yapılarını oluşturur. Serosa mesotelyal kaynaklı hücrelerden ibaret bir tabakadır ve kolonun periton boşluğuna bakan yüzünü örter (Ökten 2001).

Kolon makroskopik olarak *tenya koli*, *haustra koli* ve *apendiks epiploika* olmak üzere 3 kısma ayrılır. *Tenya koli* tüm kolon boyunca longitudinal olarak uzanan üç adet müsküler banttır. Kolon yüzeyine birbiriyle eşit uzaklıkta yerleşmiştir ve makroskopik olarak *tenya omentalis*, *tenya mezokolika* ve *tenya libera epiploika* olmak üzere 3 kısma ayrılır. *Haustra koli* kolon duvarındaki keseciklerdir. Bağırsak uzun kenarının tenyaya adaptasyonu sonucu oluşmuşlardır. *Apendiks epiploika* kolonun dış yüzünde peritonla kaplı küçük yağ dokularıdır. Proksimal kolonda daha fazla olmak üzere sigmoid kolon dahil tüm kolonda çok sayıda bulunur (Yılmaz 2006).

Kolon; *kolon ascendens*, *kolon transversum*, *kolon descendens* ve *kolon sigmoideum* olmak üzere dört bölüme ayrılır. Sekumun üst kenarından başlayan kolon ascendens, karın boşluğunun yan bölümünde yukarıya ve arkaya doğru yükselerek karaciğerin alt yüzüne gelir. Karaciğerin

sağ lobunun alt yüzünde *fleksura koli dekstra*'yı yaparak sola kıvrılır ve *kolon transversum* ile devam eder. *Fleksura koli dekstra*, karaciğerin sağ lobunun alt yüzünde *impressio kolika* denilen izi oluşturur.

Kolon transversum karaciğerin sağ lobunun altında *fleksura koli dekstra*'dan başlayıp sola doğru uzanarak dalağın alt yüzüne gelir ve *fleksura koli sinistrayı* oluşturur. Aşağıya kıvrılarak *kolon descendens* olarak devam eder. *Fleksura koli dekstra* ve *fleksura koli sinistra* arasındaki uzaklık 30 cm olması nedeniyle *kolon transversum* karın boşluğunda yukarı bakan bir kavis yapar. *Fleksura koli sinistra*'dan başlayan *kolon descendens* sol *krista iliaka*'ya kadar aşağıya doğru uzanır.

Kolon descendens dış yan, ön ve iç yandan periton ile örtülü olup arka yüzü peritonsuz karın arka duvarına yapışıktır. Retroperitoneal konumlu olarak yerleşmiştir. *Kolon descendens*, *kolon ascendens*'ten daha derin planda bulunur. *Kolon descendens*'in iç görünümünde *tenya koli* ve *haustra koli* oluşumları görülür (Gökmen 2008). Sigmoid kolon inen kolonun devamı şeklinde pelvis minorda rektuma uzanır. Sigmoid kolon, intraperitoneal konumda olup *mesokolon sigmoideum* ile pelvis duvarına asılmıştır (Yıldırım 2003). *Kolon descendens*in sol *krista iliaka* seviyesinde pelvise doğru kıvrılması ile başlar. Kolon sigmoideum, sakrumun önyüz seviyesinde rektum ile devam eder. S harfi şeklinde kıvrım göstermektedir (Gökmen 2008).

Kolon sigmoidem'un her tarafı periton ile örtülü olup yelpaze şeklindeki mesokolon sigmoideum aracılığı ile karın arka duvarına asılırdı ve intraperitoneal yerleşimli olduğundan hareketlidir. *Kolon sigmoideum*'un arka tutunma yeri ters V harfi şeklindedir. *Mesokolon sigmoideum* baş ve son kısmında kısa, orta kısmında ise uzundur. *Kolon sigmoideum*'un orta kısmı oldukça hareketlidir. *Kolon sigmoideum*'un iki kolu arasında açıklığı aşağıya bakan çıkmaza *ressesus intersigmoideus* denir. Burada peritonun hemen altında sol üreter bulunur. *Kolon sigmoideum*'un dış görünüşünde tenya koli yapıları ikiye iner ve silikleşir (Gökmen 2008)

Kolon ascendens, *arteria mesenterika superior*'un dalları olan *a. kolika dekstra* ve *a. ileokolika*'dan beslenir. Kolon transversuma bakıldığında *a. kolika media*, *kolon transversum*'un esas arteridir. *Kolon transversum*un sağ ucu *a. kolika dekstradan*, sol ucu ise *a. kolika sinistra*'dan dallar alır. *A. kolika media* ve *a.kolika dekstra*, *a.mesenterika superior*'un, *a.*

kolika sinistra ise *a.mesenterika inferior*'un dalıdır. Kolon desendensin beslenmesi *a. mesenterika inferior*'un dalları tarafından sağlanır. Organın büyük bölümü *a.kolika sinistra*'dan, aşağıda kalan son kısmı ise *a. sigmoidea*'dan kanlanır. *Kolon sigmoideum* ise *a.mesenterika inferior*'un dalı *a. sigmoidea* ile beslenir (Gökmen 2008).

1.1.2.Yangılı Bağırsak Hastalıklarının Tarihçesi

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı muhtemelen yüzyıllarca önce klinik görünümü tespit edilmiş hastalıklardır. 19. yüzyılın ikinci yarısına kadar bilimsel olarak ilgi görmemiştir. (Kirsner 1988). Sigmoidoskopun keşfi ile ülseratif kolitin tanısını koymak ve tanıda enfeksiyöz dizanteri membranöz mukus veya kataral kolit ve sinirsel ishalden ayırmak mümkün olmuştur (Baron 2000). Ülseratif kolit ilk kez 1859 yılında Londra Guy hastanesinde Samuel Wilks tarafından tanımlanmıştır. Crohn hastalığı ise 1913 yılında T.Kennedy Dalziel tarafından kronik interstisiyel enterit olarak tüberkülozdan ayırt edilmiştir (Mpofu 2006). İlk defa 1932 yılında Crohn ve Oppenheimer tarafından Regional ileitis ya da ileitis terminalis olarak tanımlanmıştır. Bir süre sonra benzer granümatöz inflamasyonun ince barsağın herhangi bir kısmında yerleşebileceği görülmüş ve Regional enteritis terimi kullanılmıştır. Daha sonraları benzer inflamasyonun kolonda da görülmesi üzerine Kolonun Crohn Hastalığı veya Granümatöz kolit terimleri kullanılmaya başlanmıştır (Yılmaz 2006). 1960'lı yıllara kadar ülseratif kolit ile Crohn hastalığı farklı hastalıklar olarak kabul görmemiştir (Mpofu 2006).

1.1.3.Yangılı Bağırsak Hastalıklarının Önemi

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.4 milyon, Avrupa'da ise 2.2 milyon kadar insan bu hastalıklara yakalanmış durumdadır. Irksal ve etnik farklılıkların hastalıkların oluşumunda rol oynamaktadır (Loftus 2004) .

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık ülseratif kolit görülme insidansı 100 000'inde 2-8, prevalans ise yıllık 100 000'inde 40-80'dir. Son 30-40 yıldır hastalığın frekansında değişiklik olmamıştır. İngiltere'de Crohn hastalığı ülseratif kolit ile benzer insidansa sahiptir ve yıllık hasta insidansı 100 000'inde 4 iken prevalans 100 000'inde 50 civarındadır. Orta ve

güney Avrupa'da ise görülme oranı biraz daha azdır. Güney Amerika, Asya ve Afrika'da nadir görülürken son dönemlerde görülme sıklığı artmaktadır (Mpofu 2006).

Hastalığın insidansı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin Aşkenazi (askhenasia) yahudilerinde belirgin şekilde yüksektir. Crohn hastalığının insidansı yıllık 100 000'inde 5-10 prevalansı ise 100 000'inde 50-100 civarındadır. Burada da prevalans tahmini olarak belirtilmektedir. İngiltere'de 240 000 kadar insan yangılı bağırsak hastalığından etkilenmiştir. Hastalık görülme oranı 10 ile 40 yaş arasındaki bireylerde görülmekle birlikte her yaşta birey hastalığa yakalanabilmektedir. 60 yaş üzerindeki bireylerde tanı %15'tir (Carter 2004). Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika gibi ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidansı ve prevalansının yüksek olduğu bölgelerde stabilize olmaya başlamıştır. Güney Avrupa, Asya ve gelişen dünya ülkeleri gibi insidansın düşük olduğu ülkelerde ise artmaya devam etmektedir (Loftus 2004). Son 20 yıl içinde Crohn hastalığının insidansı artış göstermiştir. Yangılı bağırsak hastalığının insidansındaki bu artışta muhtemelen tanı olanaklarının artması ve daha düzenli raporların tutulmasının da rolü vardır (Yılmaz 2006).

1.1.4. Etiyopatogenez

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (Carter 2004). Yaş, zaman ve coğrafi bölgeye göre insidansın farklılık göstermesi, çevresel faktörlerin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Loftus 2004). Her iki hastalığın bireysel genetik yatkınlık ile enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi çevresel faktörlere yanıt olarak oluştuğu düşünülmektedir (Carter 2004). Diyet, oral kontraseptifler, çocukluk dönemi hastalıkları, atipik mikobakteriyel hastalıkların yangılı bağırsak hastalıklarının oluşumundaki rolü net olarak ortaya konamamıştır. Sigara bağımlılığı ve appendektomi belirlenmiş en güçlü çevresel faktörlerdir (Loftus 2004). Sigara tüketimi Crohn hastalığı riskini arttırırken bilinmeyen bir şekilde ülseratif kolit riskini azaltmaktadır (Ardizzone 2002). Sigara içmeyenlerde ülseratif kolit riski sigara içenlerden daha yüksektir ve sigarayı bırakma ülseratif koliti tetikleyebilir. Bununla birlikte Crohn hastalığına yakalanma riski sigara içenlerde genel popülasyona göre daha yüksektir. Yine bu hastalarda Crohn hastalığı daha hızlı seyretmekte, daha fazla immunosupresif ilaca ihtiyaç duyulmakta ve cerrahi müdahale sonrası hastalık daha çabuk tekrar etmektedir. Sigarayı bırakma Crohn hastalığının seyrini

hafifletebilirken sigarayı bırakmanın en büyük faydası aşırı bağımlılarda gözlenmektedir. Sigara dumanında bulunan ve Crohn riskini arttıran faktörler henüz tanımlanmamıştır (Mpofu 2006).

Normal kalın bağırsak florası 500 kadar bakteriyi içermektedir. Bakterilerin mukozal immün sistem ve mukozal bütünlük üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Bakterilerin Crohn hastalığının oluşumunda rolü olmakla birlikte spesifik enfeksiyöz ajan olarak tespit edilememiştir. Hastalarda, hastalığın kendini gösterdiği dönemlerde fekal koliformların arttığı gözlenmiştir. İmmunokimyasal metodlar ile bağırsak kesitlerinde *Escherichia coli* (*E. coli*) antijen miktarının arttığı gösterilmiştir. Yangılı bağırsak hastalıklarının bağırsak kesitleri normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mukozada *E. coli* miktarının arttığı görülmektedir. *Bacteriodes spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* ve *Coprococcus spp.*'nin luminal konsantrasyonlarının Crohn hastalarında arttığı gösterilmiştir yine *Streptococcus faecium* gibi anaerob bakteri miktarlarının ülseratif kolit hastalarında arttığı gösterilmiştir. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) antijenleri Crohn hastalarının %75'inde, ülseratif kolit hastalarının %13'ünde tanımlanırken, kontrol gruplarında tanımlanamamıştır. Crohn hastalığı ile *L. monocytogenes*'in tam olarak ilişkisi gösterilememiştir. 1913 yılında insanlarda kronik enteritin ilk kez tanımlanmasından beri *Mycobacterium paratuberculosis*'in Crohn hastalığında potansiyel varlığı tartışılmaktadır (Martin 2004).

Bağırsak çevre ilişkisinde luminal bakteriler, biyofilm, epitelyal bariyer fonksiyonları, mukus, epitelyal remodeling, immuno epitelyal ilişki ele alınmaktadır. Yangı prosesi hücresel sinyal yolları, sitokin profilleri, lenfositler, hücre yüzey molekülleri, stromal hücreler ve nöroimmün iletişim ile gerçekleşmektedir (Ardizzone 2002). Hastalığın patogeneğinde, non patojenik komensal enterik bakterilere karşı verilen immün yanıt da rol oynamaktadır. Mukozal immün sistem hassas bir dengede süreklilik göstermektedir. Patojen mikrobiyal ajanlara karşı tepki gösterirken, mevcut flora bakterilerine diyetdeki antijen ve adjuvanlara tepki vermemektedir. Özellikle Crohn hastalığında normal floraya karşı tolerans kaybolduğu, bağırsak bakterilerinin antijenlerine karşı T lenfosit yanıtının ve antikor üretiminin arttığı gösterilmiştir (Albright 2009).

Crohn hastalarında interlekin-23 (IL-23), IL-12, IL-18, interferon- γ (IFN- γ), IL-17 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) sitokinlerinin mukozal seviyelerinin arttığı ve hastaların

anti-TNF, anti-IL-12/IL-23 p40 monoklonal antikor tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir. Ayrıca semptomların antibiyotik tedavisinden sonra azalması patogeneizde bakterilerinin rolünün kanıtıdır (Albright 2009).

Tümör nekroz faktör Crohn hastalığı ve ülseratif kolit patogenezinde önemli rol oynayan pleiotropik sitokindir. Aktif hastalığa sahip hastaların kanlarında, lamina proprialarında, dışkılarında artmış TNF- α seviyeleri tespit edilmiştir. Monoklonal antikorlar aracılığı ile TNF- α 'nın inhibe edilmesi Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte hastalık aktivitesini azaltmaktadır (Gordon 2009). TNF- α 'nın intestinal hücre büyümesinde etkili olduğu ve bu konuda iki reseptörün bulunduğu gösterilmiştir. TNF- α R1 (p75) çoğalmayı inhibe ederken, TNF- α R2 (p55)'nin çoğalmayı artırdığı bildirilmiştir ve tedavide de TNF- α R2 blokajı üzerinde durulmuştur. Monosit ve makrofajlar TNF- α kaynaklı olup lamina propriadaki T lenfositlerinden de sekrete edilmektedirler (Yılmaz 2006). TNF- α kaynaklı bağırsak hasarında majör yolağın bağırsak miyofibroblastları tarafından matriks metalloproteinaz (MMP) üretiminin artması olduğu, bunun sonucunda da ekstraselüler dağılımı, doku yıkımı ve ülser formasyonu gerçekleştiğine dair veriler mevcuttur (Pender 2004). MMP doku yıkımı ve yenilenmesinde anahtar biyolojik faktördür ve romatoid artirit, karaciğer fibrozisi, kardiyovasküler hastalık, peridontal hastalık, kanser ve yangısal bağırsak hastalığı gibi birçok hastalığın prosesine katılır (Nagase 1999). Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolitte barsağın yangılı ve ülserasyonlu bölgelerinde MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 seviyelerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. MMP-3 ve MMP-9 seviyelerinin özellikle barsağın fistüllü bölgelerinde artmış olduğu gözlenmektedir. *In vitro* çalışmalarda dokulara rekombinant MMP-3 eklenmesi şiddetli doku hasarına sebep olmuş ve T hücresi kaynaklı doku p55 TNF reseptör human immunglobülin G (IgG) füzyon proteini tarafından engellenmiştir (Gordon 2009). MMP-3'ün inhibisyonu dekstran sülfat sodyum (DSS) fare kolit modelinde yangının şiddetini azaltmaktadır (Kobayashi 2006).

Bağırsak yangısına ilişkin fare modelleri insanlarda gözlenen hastalığa ışık tutmaktadır. Kronik hastalık T lenfositlerle ilişkilidir ve B lenfositler gerekmemektedir, hatta bazı durumlarda koruyucudur. Kronik yangı modellerinin çoğunda sitokinler yardımcı T hücreleri (T-helper) Th1 ve Th 17 rol oynar. IL-23, IL-12p40 ile ilişkili özel bir bileşen olan p19'dan oluşmuş heterodimerik sitokindir ve son dönemlerde IL-17 bağlantılı yangının tetikleyicisi olduğu gösterilmiştir (Albright, 2009). Halbuki, Izcue ve ark (2008), IL-17'nin bütün kolit

modellerinde kolit gelişimi için gerekli olmadığını göstermiştir. Ayrıca tüm modellerde olmamakla birlikte patojenden yoksun steril rodentlerde kronik kolit gelişmemektedir ve hastalık gelişimi için luminal bakteriye sürekli maruziyet gerekmektedir. Aynı şekilde kronik bağırsak yangısı bulunan farelerde T hücreleri kommensal enterik bakterilere yanıt olarak oluşmuştur (Albright 2009). Bu nedenle nonpatojenik kolonik bakteriler bağırsak yangısının oluşması için gerekli antijenik ve adjuvan yanıtı geliştirmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, bozuk hücresel fonksiyonlara veya yetersiz düzenleyici sinyallere karşı aşırı agresif efektör hücre aktivitesi sonucu tolerans kaybı ortaya çıkabilir. Normal bireylerde düzenleyici hücreler transformin büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-10'a bağlı tolerans geliştirmektedirler (Maloy 2001).

Yangılı bağırsak hastalıkları patogenezinde sitokinlerin ve hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin rolü araştırılmaktadır. Makrofaj ve T-hücre fonksiyonlarını baskılayan IL-4 ve IL-10 gibi supressör sitokinlerin azalmasının patogeneze etkisi üzerinde durulmuştur. Crohn hastalığında IL-4, ülseratif kolitte IL-10 ve haberci RNA (m-RNA)'nın azaldığı gösterilmiştir. Bu durum patogenezin her iki hastalıkta farklı olabileceğine kanıt olarak gösterilmiştir. Yangıda en önemli uyarıcılarından birisi de hücre yüzeyi adezyon molekülleridir. Ülseratif kolitte intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-Selektin düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve sadece venöz endotelde bulunan VCAM-1'in artmamasının da bir arteriyel vaskülit olasılığını desteklediği bildirilmiştir (Yılmaz 2006). IL-10'dan yoksun farelerde spesifik patojen free şartlarda progresif kolit kendiliğinden oluşurken (Albright 2009), germ free farelerde hastalığın histolojik veya immünolojik olarak varlığı gösterilmemiştir (Sellon 1998). GF IL-10'dan yoksun fareler spesifik patojenden yoksun fekal bakteri kolonizasyonundan 1-4 hafta sonra çok daha progresif ve agresif kolit oluştururken aynı bakterinin kolonizasyonu normal kontrol gruplarında kolit oluşturmamakta veya immun aktivasyona neden olmamaktadır. Bu da IL-10'un normal bağırsak mikroorganizmalarına karşı immünolojik yanıt oluşmamasındaki rolünü ortaya koymaktadır (Albright 2009).

Genetik bilimi hastalarda genetik yaklaşımda bulunmuş, çalışmaları genel olarak mikrosatelit göstergeler ve fonksiyonel gen ekspresyonuna yoğunlaşmıştır. Beyaz ırkta kromozom 16'ya yerleşmiş bir gen mutasyonunun (CARD15/NOD 12) ince bağırsakta Crohn hastalığı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Kromozom 5 (OCTN 1 ve 2) ve kromozom 10 (DLG5)'un Crohn hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir bununla birlikte bilimsel

çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunların dışında çeşitli genlerde identifiye edilmekle beraber varlıklarının birçok kromozom ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalığında genetik yatkınlık ülseratif kolitten daha önemlidir (Ardizzone 2002). İkiz bireylerde yapılan çalışmalar ülseratif kolit ve Crohn hastalığının genetik ilişkisi desteklenmektedir. Crohn hastalığında tek yumurta ikizlerinin ikisinde birden çıkma oranı (%44,5) çift yumurta ikizlerine göre (%3,8) daha yüksektir. Yangılı bağırsak hastalığı bulunan hastaların %15'inin birinci derece yakınlarında da hastalık mevcuttur. Crohn hastalığının birinci derece yakınlar arasında görülme oranı ülseratif kolite göre daha yüksektir. Yakınlarında ülseratif kolit olanlarda ülseratif kolit görülme ihtimali genel popülasyonda görülme ihtimaline göre yüksek iken yine bu grupta Crohn hastalığı görülme oranında genel popülasyona göre yüksektir. Yine yakınlarında Crohn hastalığı bulunanlarda Crohn hastalığı veya ülseratif kolit görülme oranı genel popülasyona göre daha yüksektir (Mpofu 2006).

1.2. Renin Angiotensin Sistem (RAS)

Tigersted ve Bergmann 1898 yılında fare renal korteksi ham ekstraktlarında, sıcaklığa bağlı olarak sürekli arteriyel basınç artışına neden olan bir maddeden bahsetmişlerdir. Bu madde böbrekten salınan humoral ajan olarak kabul edilmiş ve renin olarak adlandırılmıştır. 1934 yılında Goldbatt ve arkadaşları renal arter klemplenerek renal iskemi oluşturulmasının hipertansiyonu tetiklediğini gösterene kadar tartışılmış ve reddedilmiştir. Kısa süre sonra iskemik böbrekte, renine ek olarak, sıcaklıkla sabit, kısa ömürlü kan basıncını uyaran bir madde daha salındığı bildirilmiştir. Bu bulgular reninin kan basıncı üzerindeki etkisinin dolaylı olduğu, aslında bir plazma süstratı üzerindeki proteolitik etkilerinden kaynaklandığı düşüncesine yol açmıştır. Bu peptid önceleri Amerika Birleşik Devletleri'nde Page ve arkadaşları tarafından angiotenin ve Arjantin'de Brun Menendez ve arkadaşlarınca hipertesin olarak adlandırılmış sonraları angiotensin ismi üzerinde uzlaşmıştır (Ferrario 2006). 1950'li yılların başlarında saflaştırma çalışmaları sırasında Skeggs ve arkadaşları bu peptidin iki ayrı tipi olduğunu tespit etmişler ve bunları angiotensin I (AngI) ve angiotensin II (Ang II) olarak adlandırmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda AngI'in aktif pressor peptid olan AngII'yi oluşturmak için angiotensin dönüştürücü enzim vasıtası ile parçalandığını gösterilmiştir. Sonraları Laragh, Genest, Davis, Ganong gibi birçok araştırmacı tarafından AngII'nin sodyum potasyum dengesinin en önemli regülatörü olan adrenal kortikal hormonun aldosteronun

salınımını tetiklediği gösterilmiştir. Bu bulgular kan basıncı, sıvı elektrolit dengesi ve bunun gibi birçok hayati fonksiyon üzerinde etkileri olan renin-angiotensin-aldosteron (RAS) sistemini tanımlamıştır (Atlas 2007).

1.2.1. Angiotensinojen

Angiotensinojen (AGT), angiotensin peptid ailesinin bilinen tek öncü proteindir. AGT ve renin, dolaşımdaki aktif AngII'nin oluşumunda hız belirleyicilerdir. AGT başlangıçta renin substratı olarak biliniyordu (Morton 2004). Aslında renin yalnız başına herhangi bir biyolojik aktiviteye sahip değildir. Fakat angiotensin prekursoru olan angiotensinojeni parçalamaktadır. Sistemik dolaşımdaki ANG peptidlerinin çoğu karaciğer kökenlidir ve bununla birlikte kalp-damar sistemi, böbrekler ve adipoz dokularda da sentez edilip salınmaktadır (Carey 2003).

Araştırmacıların ilgisi yıllarca plazma AGT'ni üzerine odaklanmış olsa da şimdi en az dört bağımsız AGT sistemi olduğu bilinmektedir. Bulardan ilki dolaşımdaki sistemik AGT sistemidir. Burada AGT hepatositler tarafından sentez edilir ve karaciğerde depolanmadan hızla dolaşıma salınır. İlk doku sistemi olan beyin AGT sisteminde beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin, AGT'i karaciğerde metabolize olmadan doğrudan merkezi sinir sistemi içinde sentez edilmektedir. Üçüncü AGT sistemi her iki cinsiyette de üreme bezleri içindedir. Gebelik sırasında fetoplazental fonksiyonlar ve fetus gelişimi üzerinde önemli rolü vardır. Dördüncü sistem diğer doku ve organların toplamı olup, AGT'inin mRNA tarafından taşındığı gösterilmiştir. Çoğu kez bu sistemde AGT oluşumu sistemik, beyin ve uterus sistemlerinden bağımsız şekilde düzenlenmektedir. Doku AGT sistemlerinin organ fonksiyonları üzerinde lokal etkileri vardır ve sistemik AGT sisteminde fonksiyonel bir bozukluk durumunda sistemik etki gösterebilirler. Lokal AGT böbrek dokusu, adrenal, kardiyak, vasküler, pulmoner, yağ dokuları ve gözde üretilir. Bu dokular içinde çok çeşitli hücrelerin sentez ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunlar kardiyak miyositler, kardiyak ve pulmoner interstisyel fibroblastlar, endotelial ve vasküler düz kas hücreleri, adipositler ve renal tubulus epitel hücreleridir (Morton 2004).

AGT karaciğerde üretilip salındığı için genelde dolaşımda seviyesi sabittir ve akut olarak yükselmez. Glikokortikoid, östrojen, diğer cinsiyet hormonları, tiroid hormonu, yangı

sitokinleri (IL-1, TNF) ve AngII'ye cevap olarak, AGT'nin hem hepatik hem de ekstra hepatik sentezinin arttığı gösterilmiştir (Atlas 2007).

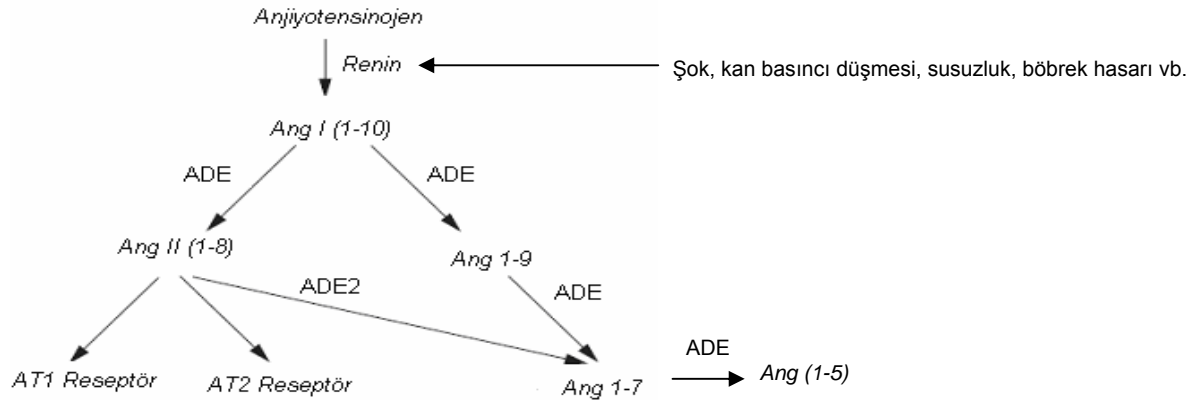
1.2.2. Renin

Renin, küçük protein yapılı bir enzim olup, böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden salınımının iskemi, hipotansiyon gibi arteriyal basınç düşmesi, plazma Na⁺ konsantrasyonunda azalma, reseptörlere etkili katekolaminlerin artması ve çeşitli ilaçların (genel anestezikler, diüretikler vb.) etkisiyle arttığı kabul edilmektedir (Ağlamış 2006). Renin bir angiotensinojenin amino ucundaki ilk 14 aminoasitlik kısımda Leu-Leu peptid bağını kırarak 10 amino asitli AngI'in ortaya çıkmasını sağlar (Cömertpay 2007). AngII oluşumunda kritik hız kısıtlayıcı basamağı renin katalizlediğinden, renin aktivitesi genellikle endojen AngII oluşumunun göstergesi olarak kullanılır. Çeşitli fizyolojik veya fizyopatolojik durumlara cevap olarak verilen uyaranlar renin sekresyonunu artırır. Jukstaglomerüler hücreler reninin sentez, depolanma ve salınım yeridir. Renin öncüsü prorenin, memelilerin çoğunda böbrek üstü bezi, hipofiz ve submandibular bezler dahil olmak üzere bazı böbrek dışı kaynaklarda bulunmuş olsa da, böbrek aktif reninin sentez ve sekresyonunun primer kaynağıdır (William 2004).

1.2.3. Angiotensinler

İki reseptör alt tipinin karşı etkileri ve AngII'ye yanıt olarak salınan birçok diğer maddenin sekonder etkileri nedeniyle Ang II'yi kardiyovasküler homeostazda ve hastalıklarda basitçe yararlı veya zararlı olarak tanımlamanın zor olduğu bildirilmiştir (Theodore 2004). AngII'nin hücre büyümesi, yangı ve ekstraselüler matriks (ECM) sentezi gibi birçok hücresel etki gösterdiği düşünülmektedir (Ortega 2001). Angiotensinler angiotensinojenin renin tarafından parçalanması ile başlayan birçok proteolitik reaksiyonun sonucu ortaya çıkan peptid hormonlardır. Bazıları roma rakamları ile sınıflandırılırlar. Hepsi AngI'in N-terminalindeki aspartik asitten başlayarak aminoasit bölümlerine göre arap sayıları ile ifade edilebilirler. AngI'in, AngII ve AngIII'ün prekürsörü olmak dışında bilinen başka bir biyolojik etkisi yoktur angiotensin dönüştürücü enzimin (ADE) majör

substratıdır. En fazla kardiyovasküler potansi olan peptid AngII'dir (Ang 1-8). AngIII (Ang 2-8) Ang II'ye göre daha fazla yağda çözünürlüğe sahip olup beyin ve beyin omurilik sıvısında yüksek oranlarda bulunur. Hem AngIV (Ang 2-8) hem de Ang 1-7 insan kanında bulunur (Theodore 2004). En önemli üretim yolları AngI'in ADE (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) ile katabolize olmasıdır. Ancak bunun yanında selektif olmayan birçok proteaz (tonin, katepsin G ve kallikrein) yardımıyla AngI'den veya doğrudan angiotensinojenden AngII üretebilmektedir. Ayrıca prolilendopeptidaz aktivitesi ile AngI'den direkt olarak Ang (1-7) üretildiği bildirilmiştir. AngI, angiotensinojenin Leu-Leu bağının renin tarafından koparılması sonucu Ang (1-10) dekapeptiti açığa çıkar. Bu dekapeptitin karboksi ucundaki His-Leu dipeptidi ADE tarafından koparılır ve böylece bir oktapeptit olan AngII [Ang (1-8)] açığa çıkar. Ang II, angiotensinaz olarak bilinen bir grup enzim tarafından parçalanır. Bu enzim grubunda yer alan aminopeptidaz Ang II'yi amino ucundan bir aspartik asit kopararak Ang III [Ang (2-8)] heptapeptitine dönüştürür. Ang III'ün amino ucundan bir aminoasitin daha kopması sonucu bir heksapeptit olan Ang IV [Ang (3-8)] oluşur. Ang (1-9) nanopeptidi AngI'den ADE2 enzimi yardımıyla karboksil ucundaki bir aminoasitin koparılmasıyla oluşur. Ang (1-9)'un karboksi ucundan ADE yardımıyla His-Leu dipeptidi koparıldığında Ang (1-7) oluşur. Ang (1-7) heptapeptidi ise hem Ang II'den ADE2 yardımıyla karboksil ucundan Phe aminoasitinin koparılması, hem Ang (1-9)'un karboksi ucundan ADE yardımıyla Phe-His dipeptidinin koparılması sonucu oluşabilir. Ang (1-7) üretiminin bir diğer yolu da endopeptidaz sınıfı enzimler yardımıyla Ang I'in karboksi ucundaki üç aminoasitin koparılmasıdır. Ang (1-7)'nin plazma, doku ve idrardaki seviyesi ADE ile ters orantılıdır ve ADE inhibisyonunun plazma, doku ve idrarda Ang (1-7) seviyesini arttırdığı bildirilmiştir. AngII, RAS sisteminin en önemli hormonu olarak bilinir ancak bugün Ang I ve Ang II'nin diğer biyolojik aktif angiotensinlerin ara maddeleri olabileceği düşünülmektedir. Ang (1-7) ile yapılan deneylerde bu angiotensinin büyümeyi inhibe eden hücresel olaylarda görev alan prostaglandinlerin salgılanmasını uyardığı bildirilmiştir. Bunun yanında Ang (1-7) su-tuz atımını, böbrek-kan akımından bağımsız bir yolla arttırmaktadır (Şekil 1.1.) (Cömertpay 2007).



Şekil 1.1. Renin angiotensin sisteminde ADE ve onun homoloğu ADE2'nin katalizlediği reaksiyonların birlikte gösterimi (Cömertpay 2007).

1.2.4. Angiotensin Reseptörleri

AngII'nin RAS'ne bağlı birçok fizyolojik ve patofizyolojik olguda baş rol oynadığı açıkça gösterilmiş ve buna aracılık eden en az dört tip angiotensin alt tipi tanımlanmıştır (Stanton 2003). AngII'nin spesifik etkileri AT₁ ve AT₂ spesifik reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (Galindo 2001).

Tip 1 (AT₁) reseptörler AngII'nin tanımlanmış birçok fizyolojik ve fizyopatolojik etkisini kontrol etmektedir. Bu etkiler kardiyovasküler (vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı, artmış kalp kasılması, damarsal ve kardiyak hipertrofi), böbrek (renal tubuler sodyum reabsorbsiyonu, renin salınımı inhibisyonu), sempatik sinir sistemi ve adrenal korteks (aldosteron sentezi stimülasyonu) etkileri olarak sınıflandırılır. Bu reseptör tipik G proteini eşleşmiş reseptör ailesinden olup membrana bağlanmış durumdadır ve hedef organlarda bulunan birçok hücrede yer alır (Carey 2003). Rodentlerde AT_{1A} ve AT_{1B} olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır (Burnier 2001). Son dönemlerde yapılan çalışmalar AT_{1A}'nın membran nefriti, renal intersitisiyel fibrozis, aterosklerozis, hepatik yangı, kardiyak remodeling ve tümör anjiyogenezisi gibi yangısal olaylarda belirgin rol oynadığını göstermiştir (Katada 2008). AT₁ reseptörlerinin insan kolonunda lamina propriadaki damar duvarları, miyofibroblastlar, makrofajlar, kriptlerin dip kısımları ve yüzey epitelinde bulunduğu belirtilmiştir (Hirasawa 2002).

Tip 2 (AT₂) reseptörler fetal dönemde beyin, böbrek ve diğer organlarda fazla sayıda bulunur ve postnatal dönemde belirgin şekilde azalır (Burnier 2001). Yetişkinlerde azalmış ekspresyona rağmen AT₂ reseptörleri vazodilatasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde antiprolatif ve apoptotik etkileri düzenlemekte, kalpte büyüme ve yeniden yapılanmayı inhibe etmektedir (Stanton 2003). Böbrekte bu reseptörlerin aktivasyonu proksimal tubulde sodyum reabsorpsiyonunu azaltabilir ve renal prostaglandin E₂'nin prostaglandin F_{2α}'ya dönüşümünü sağlayabilir. Bununla birlikte AT₂'ye bağlı aksiyonlar net olarak bilinmemektedir (Ferrario 2006, Carey 2003). AT₂ reseptörleri mezenşimal hücre kısımlarında ve az da olsa yüzey epitelinde bulunur. Renin ve ACE ise yüzey epiteli, damar duvarı ve mezenşimal hücrelerde bulunmaktadır. Bu bulgular RAS'ın insan kolon mukozasında bulunduğu ihtimalini desteklemektedir (Hirasawa, 2002).

Tip 4 (AT₄) reseptörlerin AngII ve N-terminalinden ayrılan peptidler tarafından (AngIII ve AngIV) tarafından plazminojen aktivatör inhibitör 1 salınımına aracılık yaptığı düşünülmektedir. Fakat Tip 3 (AT₃) reseptörlerin görevi henüz bilinmemektedir. C-terminalinden ayrılan ve AngIIye bağlanmayan Ang 1-7 peptidinin görevleri vazodilatasyon, natriürezis, antiproliferasyon ve kardiyak korumadır. Ang 1-7'nin Mas reseptörü olarak bilinen özel bir reseptöre bağlandığı düşünülmektedir. (Stanton 2003).

Angiotensin peptidleri için özel reseptörlerin birçok dokuda bulunması, renin ve prorenine yüksek affiniteli reseptörlerin varlığının bir ispatıdır. Bu reseptörler kalp, beyin, plasenta, böbrek, subendotel vasküler düz kas hücrelerinde bulunur (Nguyen 2002). Angiotensin reseptörlerinin fonksiyonları ve yerleşim bölgeleri Çizelge 1. 1.'de gösterilmiştir (Burnier 2001).

Çizelge 1.1. Angiotensin reseptörlerinin fonksiyonları ve yerleşim bölgeleri (Burnier 2001).

Reseptör	Fonksiyon	Lokalizasyon
AT ₁	Vazokonstriksiyon, sodyum retensiyonu, renin sekresyonunun baskılanması, vazopresin salıverilmesinin artışı, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, miyosit hipertrofisi, vasküler ve kardiyak fibrozis, myokardial kontraktilite artışı, aritmi, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in stimülasyonu ve süperoksit formasyonunun stimülasyonu.	Beyin, kalp, böbrek, adrenal bez, damarlar, santral ve sempatik sinirlerde bulunur.
AT ₂	Antiproliferasyon / hücre büyümesinin inhibisyonu, doku onarımı, apoptozis, vazodilatasyonda, böbrek ve üriner bölgenin gelişimi, basınç ve natriürezisin kontrolü, renal prostaglandinlerin, bradikininlerin stimülasyonu ve NO yapımının artması.	Adrenal bez, kalp, beyin, miyometrium, fetus ve hasarlı dokularda bulunur.
AT ₃	Bilinmiyor	Nöroblastoma hücrelerinde bulunur.
AT ₄	Renal vazodilatasyon, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in stimülasyonu.	Beyin, kalp, damar, prostat, adrenal bez ve böbrekte bulunur.

1.2.5. Angiotensin II'nin Fizyolojik Etkileri

AngII'nin birçok biyolojik etkisi tespit edilmiştir. Kanama veya dehidratasyon gibi olaylar sonucu plazma hacminin azaldığı durumlarda, Ang II hızlı reaksiyonlar ile dolaşımı destekleyen planlanmış yanıtı oluşturur. Bu etkiler vazokonstriksiyonu, aldosteron sekresyonunu, tübüler sodyum retansiyonunu ve intravasküler sıvı hacmini koruyan antidiüretik hormon salınımını içerir. AngII'nin diğer hızlı homeostatik reaksiyonlarının çoğu, dolaşımı koruyan yüksek sempatik sinir aktivitesi, susuzluk artışı, bağırsaktan sıvı emilimi, trombosit agregasyonu ve yüksek kardiyak kontraktilite gibi yan yardımcı öğeler olarak görülebilir (Theodore 2004). Kalp üzerine belirgin direkt etkileri yoktur. Ancak buna karşın sistemik kan basıncını arttırdıkları için baroreseptör mekanizmayı uyararak vagal aktivitede artış sonucu kalp atımını yavaşlatırlar ve diyastolik basınçta belirgin bir azalmaya neden olurlar (Öztürk 2000).

Her iki alt tip angiotensin reseptörleri de beyin birçok bölgesinde bulunur. Beyindeki AngII ve III antidiüretik hormon salınımını artırır, susuzluğu uyarır, hipotalamus ve beyin sapı nöronları üzerine etkilerle kan basıncını yükseltir. Angiotensin peptitlerinin bellek ve diğer korteks işlevleri üzerine etkili olduğuna dair deneysel kanıtlar mevcutsa da hayvanlar üzerindeki bu bulguların insanlarla ilintisi belli değildir (Theodore 2004). AngII ganglionları ve adrenal medullayı uyararak sempatik etkinliği arttırmaktadır.

Angiotensinlerin hipertansif etkisine, bu sempatik etkinlik artışı da katkıda bulunmaktadır. Ayrıca özellikle gastrointestinal kaslarla birlikte bulunan parasempatik sinirleri uyararak asetilkolin salınımına neden olmaktadır (Öztürk 2000).

AngII sürrenal korteksin zona glomerulosa tabakasını uyararak aldesteron salgılanmasını artırır. Salgılanması artan aldesteron ise böbrek distal tübüllerinden sodyum reabsorpsiyonunu sağlar ve bunun sonucunda da su ve tuz retansiyonu oluşur. Bu durum uzun süreli kan basıncı yüksekliğine yol açar ve renin angiotensin sistemin aktivasyonu ile oluşan hipertansif etkilere katkıda bulunur (Öztürk 2000). AngII'nin bazı etkileri, geribildirim halkalarının negatif ve pozitif afferent kolları olarak işlev görür. AngII jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını doğrudan inhibe eder (negatif geri bildirim) ve karaciğerden angiotensinojen salınımını uyarır (pozitif geri bildirim) (Theodore 2004).

1.2.6. Angiotensin Dönüştürücü Enzim

Angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) AngI'in C-terminalindeki histidil-lösin dipeptidini serbestleştirerek inaktif dekapeptit AngI'i, aktif oktapeptit AnjII'ye dönüştürür. Enzim bradikinin, luteinleştirici hormon, salıcı hormon, enkefalinler ve P maddesini içine alan başka birçok peptidi parçaladığı için angiotensine spesifik değildir. ADE, dönüştürücü enzim veya enkefalinazinden daha iyi bir kininazdır. Bu nedenle ADE vazokonstriktör Ang ile birlikte vazodilatör bradikininini inaktive ederler. ADE inhibitörleri, AngII oluşumunu önlerken bradikininin yarılanma ömrünü uzatır. ADE inhibitörünün bazı yararlı kardiyak etkileri bradikininin etkilerinin artmasına ve uzamasına bağlanmaktadır. ADE kofaktör olarak, her zaman çinko, ayrıca birçok maddeyi parçalamak içinde klor iyonlarına gerek duyan bir metalloenzimdir. AngI dönüşümü tamamen klora bağlı olmasına rağmen bradikinin hidrolizi daha az etkilenmektedir (Randal 2004).

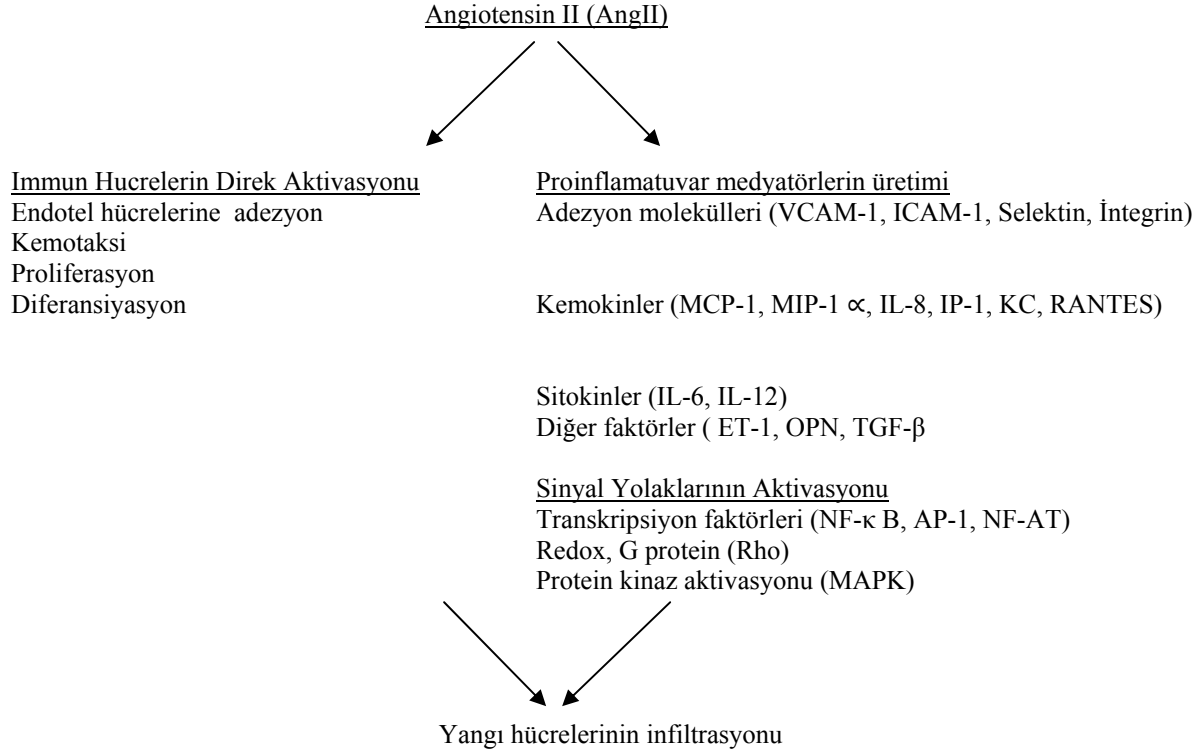
ADE birçok hücre tipinin plazma membranında bulunur. Proteolitik salınımı sayesinde birçok vücut sıvılarına nüfuz edebilmektedir (Randal 2004). Vasküler yataklarda, endotelial hücrelerin plazma membranına bağlanarak AngI veya bradikinin gibi dolaşımdaki peptitleri parçalar. Özellikle akciğer, retina ve beyin damarları ADE yönünden zengin olup insanlarda bazı epiteliyal hücreler endotelial hücrelerden daha fazla ADE konsantrasyonuna sahiptir. İnsan böbreği birim akciğer ağırlığından 5-6 kez daha çok ADE ihtiva eder. Böbrekte

ADE'in majör bölgesi proksimal tübüllerin fırça kenarlarıdır yine ince bağırsak, koroid pleksus ve plasentadaki diğer epiteliyal dōşeli mikroviller yapılar, area postrema, substantia nigra ve lokus sareus gibi beynin bazı bölgelerinde yoğunlaşmıştır (Randal 2004).

1.2.7. RAS ve Yangı İlişkisi

Renin reseptörleri (Nguyen 2002) ve ADE II molekülü (Tipnis 2000) gibi RAS'ın yeni bileşenleri birçok organda tanımlanmaktadır. Bölgesel hücreler ve infiltre olan hücreler, aktif AngII'nin tam dönüşümünü gerçekleştirebilmek için bir enzimatik mekanizmaya sahip olma ihtiyacı duyarlar. Bu nedenle RAS, asıl etkili ögesi olan Ang II'nin oluştuğu kompartman bölgesine kısmen bağımlı olarak etki gösterebilir. Son 10 yıl içerisinde yapılan hassas çalışmalarda AngII nin çok geniş biyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu noktada Ang II'nin yeni özellikleri ile bağlantılı olan hücresel olaylar, bütün organlarda yangısal reaksiyonların anahtar basamaklarıyla yüksek düzeyde ilgilidir (Şekil 1.2.) (Suzuki 2003).

Yangısal reaksiyon yangı ve tamir olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. İlk uyarıdan sonra hipertrofi, hiperplazi, ekstraselüler matriks oluşumunu barındıran mezenkimatöz hücre yanıtı üzerinden bir dizi kompleks olaya girişir. Sonraları yangısal hasar sıklıkla fibroblastik skar oluşturan dokularla birlikte skar prosesinin başlatır ve sürdürür. İlk hasarın sebebinden bağımsız olarak yangı; damarsal değışimler, lökosit eksravazasyonu ile fagositozu ve dokunun yeniden yapılanması ile hücre büyümesi olmak üzere üç basamaktan oluşur(Suzuki, 2003).



Şekil 1.2. AngII nin yangısal reaksiyonda infiltrasyonu tetiklemedeki olası mekanizma (Suzuki 2003).

1.2.7.1. RAS aracılıklı vasküler permabilite değişimi

Damarsal geçirgenliğin bölgesel artışı, yangının başlangıç fazında en önemli olay olan hücre infiltrasyonu ve proteinden zengin sıvının eksudasyonuna sebep olmaktadır (Suzuki 2003).

Vasküler permabiliteyi arttıran biyoaktif maddelerin varlığı, renal ekstraktların peritoneal uygulaması modeli ile çok önceleri ortaya konmuştur. Nefrektomi uygulanmış ve arter klipslenmesi yapılmış ratlarda ekstraktların uygulanması vasküler kompartmandan plazmanın sistemik sızıntısına sebep olmuştur. Reninin, renal ekstraktın aktif komponenti olduğu gösterilmiş ve ekstraktın permabilite üzerindeki etkileri AngII uygulanan hayvanlarda gözlenmiştir. Bu nedenle AngII'nin vasküler permabiliteyi endotel üzerinde oluşturduğu mekanik hasar vasıtası ile düzenlediği düşünülmüştür (Suzuki 2003, Lodwick 1995). Artan bulgular AngII'nin vasküler endotelyal permabiliteyi hemodinamik değişimlerden bağımsız olarak etkilediği düşüncesini desteklemektedir. Bu nedenle AngII'ye bağımlı ikincil

medyatörlerin permabiliteyi etkilediği kabul edilmiştir. Lökotrien C4, prostoglandin E2 (PG E2), PG I2 gibi prostoglandinler bilinen önemli vasküler permabilite medyatörleridir. AngII bunların sentezini stimüle eder ve mikrovasküler permabiliteyi düzenler (Schramek 1995). Sıçanda AT₁ reseptör antagonisti olan losartan kullanıldığında, organa bağlı tarzda tromboksan A₂/prostanoid reseptör aracılı permabilite artışı engellenmiştir (Suzuki 2003, Schramek 1995).

Endotelial büyüme faktörü (VEGF) en kuvveli endotelial mitojenlerdendir ve vasküler permabilite üzerinde etkilidir vaskular permeabilite faktörü (VPF) olarakta adlandırılır (Dvorak 1995). Artan klinik ve deneysel bulgular AngII'ye bağımlı VEGF ün, vasküler permabilitenin regülasyonu yoluyla patogeneze iştirak ettiğini göstermektedir. AT₁ antagonistleri, AngII tarafından arttırılan VEGF protein salınımını engellemektedir (Gruden 1999).

1.2.7.2. RAS'ın yangı hücrelerinin adezyonu ve kemotaksisi üzerindeki etkileri

Yangının kritik basamaklarından biri lökositlerin lümeden interstisyel dokuya ekstrasvazyonudur ve üç basamakta incelenebilir; hücrelerin damar duvarına yaklaşması, transmigrasyonu ve kemotaksik stimülasyonu izleyen göç (Suzuki 2003).

Dolaşımdaki lökositler ile vasküler endotel yuvarlanma arasındaki ilk ilişkiyi selektin ailesi ve ligandları düzenler. Ardından, yuvarlanmakta olan lökositler aktivasyon uyarısı ile karşılaşır, adezyonu başlatan bu uyarı integrine bağlı sıkı blokaj için gerektirir. İmmunoglobulin ailesi lökositlerde bulunan integrinler ile etkileşen iki ayrı adezyon molekülü içerir; interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) (Carlos 1994). Lökosit göçü adezyon moleküllerinin selektin ailesi (L-, P- ve E-selektin) tarafından düzenlenmekte ve endotele sıkı bağlanma β_2 -integrinleri tarafından sağlanmaktadır (Carlos 1994, Panes 1999).

Diyabetle seyreden veya seyretmeyen kronik kalp yetersizliği hastalarının plazmalarında endotelial disfonksiyonun belirtisi olarak E-selektin, ICAM-1 ve VCAM in çözülebilir formlarının artışı gözlenmiştir. Aynı yükseliş normotansif Tip 1 diyabetlilerde ve yine azalmış glukoz toleransına sahip hipertansiflerde de gözlenir. ADE inhibitörleri ve AT₁ reseptör

antagonistleri ile RAS blokajı sonucu bu artış düzelir. Sonuç olarak, koroner arter hastalarının lökositlerinde artmış olan L-selektin ekspresyonu AT₁ antagonistleri ile azaltılır (Suzuki 2003). Artmış P-selektin seviyeleri ile karakterize hiperkoagülasyon görülen sinüs aritmili kronik kalp yetmezlikli hastalarda ADE inhibitörleri ile iyileşme sağlanmaktadır (Gibbs 2001).

AngII, monositlerin ve nötrofillerin endotelial ve mezenşimal hücrelere adezyonunu artırır (Suzuki 2003). Ratların mezenterik postkapiller venülleri üzerine yapılan intravital mikroskopi çalışması, AngII infuzyonunun vazokonstriktör aktivite oluşturmaksızın lökositlerin yuvarlanarak akışını, adezyonunu ve göçünü arttırdığı görülmüştür. Lökosit yanıtı, anti-P-selektin antikoru ve AT₁ ile AT₂ antagonistleri kombinasyon tedavisi sonucu ortadan kalkmaktadır. Bu durum AngII'nin her iki reseptör üzerinden selektin ekspresyonunu ve lökosit adezyonunu indüklediğini ispatlamaktadır (Piqueras 2000).

In vitro çalışmalar AngII'nin vasküler endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinde, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu direkt olarak arttırabildiğini göstermiştir (Pueyo 2000). Böbrek hasarı modellerinde RAS blokerlerinin adezyon moleküllerinin normalin üstündeki ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir (Hisada 2001).

1.2.7.3. RAS'ın kemokin ekspresyonu üzerine etkileri

Lökositler marjınasyon sonrasında kimyasal çekim eğilimi ile dokulara hareket ederler. Kemokinler, lökositlerin bazı spesifik tiplerine kimyasal çekim özelliği olan küçük proteinler ailesidir. Genel olarak C-C kemokinleri, monositler ve lenfositler üzerinden kronik veya azalmış akut yangıda rol oynarken, C-X-C kemokinleri akut inflamasyon olgularında nötrofil aktivasyonu yolu ile rol oynar (Suzuki 2003). Kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının büyük kısmı monosit ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir ve bu hücreler dönüşümsüz hasarın artışında kritik rol oynarlar (Nicoletti 1999, Suzuki 2003). Kardiyovasküler bozukluk bulunan hastalarda C-C kemokin ve MCP-1 artışı, ADE inhibitörleri ve AT₁ antagonistleri tarafından azaltılmıştır. Aynı doğrultuda, birçok ateroskleroz ve hipertansiyon deneysel model çalışmasında RAS blokajının dolaşımdaki monositlerde MCP-1 ve CD11b ekspresyonunu azaltmakla beraber ateroskleotik lezyonlar veya aortik dokulara monosit-makrofaj infiltrasyonunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Yine ADE inhibitörlerinin ve AT₁

antagonistlerinin yapmış olduğu RAS blokajı kalıntı böbrek hastalığı gibi bazı böbrek hastalıklarında, diyabette, nefrosklerozda, proteinle indüklenen tubulointerstisyel nefritiste ve hidronefroz olgularında azalmış MCP-1 ekspresyonu üzerinden AT-1'in gen hedefli mekanizması kadar iyi gösterir (Suzuki 2003).

1.2.7.4. RAS'ın infiltre olan immun hücreler üzerinde etkisi

AngII makrofajların fagositik aktivitelerini arttırmaktadır (Mattana 1995). Monositlerden makrofajlara değişim RAS ve AT₂ tekrar ekspresyonunun aktivasyonu ile gerçekleşir (Okamura 1999). Monosit ve makrofajların AngII tarafından indüklenen oksidatif stres ve kolesterol akışı gibi AT-1'e bağlı hücresel fonksiyonları bilinmesine rağmen AT₂'nin rolü ise tam olarak bilinmemektedir (Yanagitani 1999). AngII'nin akut immun yanıtı nötrofil kemotaksisi yolu ile modüle edip etmediği henüz netleşmemiştir. Bununla birlikte nötrofillerde katepsin G gibi eksprese olan membrana bağımlı serin proteazlar, yangıda güçlü vazoaktif ve kemoatraktif özellik gösteren, indüklenebilir ve mobil AngII oluşturuca sistemlerdir (Suzuki, 2003).

Granuloma makrofajların, T hücreleri için kemotaksik ve aktive edici rol oynayan AngII'yi bölgesel olarak üretebileceği gösterilmiştir. Yine bununla uyumlu olarak ADE inhibitörleri ve AT₁ antagonistleri, T hücrelerine bağlı granümatöz yangıyı iyileştirmektedir (Weinstock 1981).

1.2.7.5. AngII tarafından indüklenen infiltrasyonun moleküler mekanizması

Ang II kaynaklı hücresel yanıtı kalsiyum mobilizasyonu, serbest radikal üretimi, protein kinazların aktive edici protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör-B (NF-κB) nin aktivasyonu gibi çeşitli moleküler yollar vasıtası ile oluşturur (Guijarro 2001). Ortaya çıkan birçok veri AngII tarafından indüklenen yangısal süreçte NF-κB'nin potansiyel rolünü işaret etmektedir. Ateroskleroz ve böbrek hasarı gibi RAS aktivasyonu ile birlikte gözlenen patolojik olgularda artmış doku NF-κB aktivitesinin ADE inhibisyonu ile azaldığı gözlenmiştir (Ruiz-Ortega 1998). Bu hastalıkların bazılarında NF-κB blokajı, doku hasarını iyileştirmiştir (Guijarro 2001). *In vivo* deneylerde normal sıçanlara AngII'nin sistemik infüzyonu, damarlarda ve

böbreklerde yer alan ve infiltre olan hücrelerde NF- κ B aktivitesini arttırmıştır (Ruiz-Ortega 2001). Çalışmalarda spesifik reseptör antagonistleri ve agonistleri kullanılarak, AngII tarafından indüklenen NF- κ B'nin DNA bağlanması, I κ B degradasyonu ve damar düz kas hücrelerinde NF- κ B reporter genin transkripsiyonunun hem AT₁ hem de AT₂ tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Ruiz-Ortega 2000). AngII'nin, kemokinler (MCP-1 ve RANTES), sitokinler (IL-6), adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1) ve angiotensinojen gibi proinflammatuarları NF- κ B'nin kontrolünde arttırdığı gösterilmiştir. Bunlardan bazıları (AT₁, IL-6, MCP-1 ve angiotensinojen) AT₁ aracılı iken, RANTES ve benzerleri AT₂ aracılıdır (Suzuki 2003). AT₁'den yoksun unilateral üreter obstrüksiyonu (UUO) modeli farelerin obstruke böbreklerinde, normal farelere göre daha düşük NF- κ B aktivitesi gözlenmiş, bu modelde AT₁ blokajı olmadan sadece ADE inhibisyonu monosit makrofaj infiltrasyonunu azaltmıştır (Morrissey 1998). AngII'nin NF- κ B yolu ile böbrek hasarı, hipertansiyon, ateroskleroz gibi olaylara katkıda bulunduğu ve adezyon molekülleri olan ICAM-1 ve VCAM-1'i arttırdığı belirtilmiştir (Luft 1999).

1.2.7.6. RAS-yangı-oksidatif stres ilişkisi

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektronlarından dolayı çok reaktif olan atom veya moleküllerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Mitokondriler, ksantin oksidaz enzimi, prostoglandin biyosentezi ve yangısal cevapta rol oynayan fagositler (nötrofil ve monosit) süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksin ve diğer reaktif oksijen ürünlerinin kaynağı olarak bilinirler (Ağlamış 2006). Birçok yangısal olayla kendini gösteren kolit olgularında, reaktif oksijen metabolitlerinin doku hasarı gelişimine karıştıkları ileri sürülmektedir. Süperoksitler, organ hasarına neden olan toksik metabolitlerin başında gelmektedir. Bunlar hücre membran fonksiyonlarına şiddetli şekilde hasar veren ve hücre ölümüne neden olan veya gastrointestinal mukoza DNA'sına hasar verebilen yüksek reaktif radikaldir (Jahovic ve ark 2005).

Ang II kardiyovasküler sistem üzerine basıncı arttıran ve hipertrofi oluşturan etkilerini steroid aldosteron, tromboksan, katekolaminler, büyüme faktörleri ve endotelin gibi peptitlerle birlikte oksidatif stres oluşturarak gösterir. AngII, angiotensin reseptörleri

üzerinden hücre membranına ait lipidler, yapısal proteinler ve nükleik asitlerde hasara yol açmakla birlikte nitrik oksitle birleşebilen, peroksit ve süperoksit gibi reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna yol açar. Oksidatif stres bir tarafta damar düz kası kasılması ve hücre büyümesini uyarırken, diğer tarafta endotelial hücre bütünlüğü ve işlevini zayıflatır (Theodore 2004).

TNBS ile oluşturulmuş kolit modelinde kolon mukozasında oksidatif hasar sonucu lipid peroksidaz artışı gerçekleştiği bilinmektedir (Yoshiwaka 1997). Kolit olgularında yüksek lipid peroksidasyonu ve buna bağlı olarak endojen glutasyon seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir. Yine kolitli hayvanların kolonik dokularındaki myeloperoksidaz seviyesi artışı, oksijen metabolitlerinin en az bir kaynağının nötrofiller olduğunu göstermektedir ve nötrofil infiltrasyonunun göstergesidir. Bu bulgular önceki bulgular ile birlikte kolonik nötrofillerin kolonik yangı olgularında reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) dokuda aşırı üretiminden sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (Wallace 1998). Serbest radikallerden nitrik oksit (NO), vücutta hem fizyolojik hem de patolojik olaylara aracılık etmektedir ve vücutta endojen olarak nitrik oksit sentetaz (NOS) katalizörlüğünde L-arjininden sitrulin oluşumu sırasında üretilir. Makrofajlar, nötrofiller ve mast hücreleri NO'ı çok miktarda üretirler ve nitrik oksidin kaynağı, spesifik olmayan savunma mekanizması olup, antimikrobiyal ve antitümöral etkiye sahiptir. NO hem yangı öncesi role sahiptir hem de yangı önleyici özelliği vardır. Antimikrobiyal, yangı önleyici, hücre koruyucu ve hücre öldürücü fonksiyonlara sahip olan NO, organizmada bakteriyel, viral, paraziter veya fungal bir enfeksiyon şekillendiğinde aşırı miktarlarda üretilir (Yarım 2006). ADE inhibitörlerinin endotel hücrelerinde NO (nitrik oksid) ve PGI₂ (Prostaglandin I₂) üretimini arttırdığı gösterilmiştir; bunun sebebinin düzeyi artan bradikininin NO ve PGI₂ sentezini uyarmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (Brown 1998).

1.2.7.7. Doku tamirinde RAS'ın rolü

Doku tamiri yangısal cevabın en önemli sonucudur ve iki ayrı süreç gerektirmektedir. Bunlardan ilki hasar görmüş hücrelerin aynı tip hücreler ile yer değiştirmesi ve yenilenmesi olarak bilinen rejenerasyon, diğeri ise kalıcı skar dokusu ile sonuçlanan ve bağdoku yenilenmesi olarak bilinen fibrozistir (Wolf 1993).

RAS blokajının vasküler ve renal hasarda fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. AngII hücre büyümesi ve vasküler hasarı düzenleyen bir büyüme faktörüdür (Wolf 1993). AngII, AT₁ üzerinden hücresel proliferasyonu artırırken, AT₂ üzerinden inhibe etmektedir. Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), bütün organlarda AngII'ye bağlı matriks sentezi ve hipertrofi için önemli bir role sahiptir. TGF- β makrofajlar bazı böbrek hücreleri, fibroblastlar, damar düz kas hücreleri ile T ve B lenfositler tarafından sentezlenir. AngII, TGF- β genini ve protein üretimini artırır (Border 1998). Kalp, karaciğer ve böbrek üzerinde yapılan deneysel çalışmalar lokal AngII artışı ve artmış ekstraselüler matriks protein miktarları ile birlikte seyreden artmış TGF- β seviyelerinin, RAS blokajı veya AT₁ yoksun farelerde azaldığını göstermiştir (Mezzano 2001). Bununla birlikte birçok klinik çalışma ve deneysel modelde AngII blokajının fibrozisi yeterli miktarda yavaşlattığı gözlenmiştir. Kutanöz yara iyileşmesi süresince ve fibrojenезisi regüle eden myofibroblastların ortaya çıkışında AngII üretimi artmıştır. Bu durum AngII ve TGF- β 'nin yangıda sonlandırıcı rol oynadığını kanıtlamaktadır. RAS sisteminin PAI-1 indüksiyonu ile sıkı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. PAI-1 doku tipi plazminojen (tPA) ve uPA'nın fizyolojik inhibitörüdür. Tüm bunlar RAS sisteminin inflamasyonundaki rolünün ne kadar kompleks olduğunu göstermektedir (Suzuki 2003).

1.3. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Angiotensin Reseptör Blokerleri

1.3.1. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Ferreira ve arkadaşları 1960'lı yıllarda bradikininin yıkan enzim olan kininaz II'yi inhibe eden, dolayısıyla bradikininin potansiyelize eden bazı peptid yapılı faktörleri tanımlamışlardır. Başlangıçta çok fazla önem taşımayan bu çalışmalar kininaz II ve ADE'nin aslında aynı oldukları anlaşıldıktan sonra önem kazanmıştır (Öztürk 2000). Renin-angiotensin sistemine farmakolojik müdahale, 1960'larda Brezilya'da yaşayan *Botrops jararaca* isimli yılanın zehirinden ADE inhibe eden bir maddenin izole edilmesi ile başlamıştır (Reşidi 2007). Bu nonapeptidin sentetik formu olan teprotid, enzimi oldukça güçlü bir şekilde inhibe eder ve sadece damar içi yolla uygulandığında etkilidir. Daha sonra oral aktif yeni inhibitörler geliştirilmiştir (Ülker 2000).

ADE inhibitörleri kimyasal yapılarına göre üç farklı gruba ayrılırlar. Sülfidril grubu içerenler; kaptopril, fentiapril, pivalopril, zofenapril, ile karboksil grubu içerenler; benazepril, enalapril, silazapril, lizinopril, imidapril, moexipril, perindopril, quinopril, ramipril, spirapril, trandolapril ve fosforil grubu içerenler; fosinopril ve seranaprildir (Piepho 2000).

Kaptopril tedaviye giren ilk ilaçtır ve grubun prototipi olarak kabul edilir. Ancak yapısında sülfidril grubu içermesine bağlı yan etkileri bulunduğundan kısa bir süre sonra sülfidril yapı içermeyen enalapril kullanıma girmiştir. Daha sonra ise lizinopril, kinapril, ramipril, benazepril, moeksipril, fosinopril, silazapril, spirapril ve perindopril piyasaya sürülmüştür. Bu ilaçların kaptopril ve lizinopril hariç hepsi ön ilaçtır. Bağırsaktan emildikten sonra karaciğerden geçerken aktif şekillerine (enalaprilat, perindoprilat, silazaprilat vb) dönüşürler. ADE inhibitörlerinin inhibitör etkinlikleri açısından birbirine üstünlükleri yoktur. Hepsi aynı endikasyonlarda kullanılır ve benzer yan etkiler taşırlar. Etkinlikleri, aktif metabolit oluşumu ve farmakokinetik özelliklerle birbirlerinden ayrılırlar (Ülker 2000).

Kaptopril hızlı emilir ve biyoyararlanımı açlıkta %70 kadardır. Gıdalarla birlikte alındığında %30-40'a düşer. Köpeklerde biyoyararlanımı %75 civarındadır (Kaya 2000). Esas olarak karaciğerde konjugasyonla metabolize olur. Oral dozun yarısından azı değişmemiş olarak idrarla atılır. Santral sinir sistemi dışında tüm dokulara yayılır. Yarıömrü üç saatin altındadır (Ülker 2000). Lisinopril ve kaptopril hariç olmak üzere ADE inhibitörleri emilimi kolaylaştıran ama hidrolize gereksinimi olan ön ilaçlardır. Ön ilaç ADE inhibitörleri karaciğer veya bağırsakta metabolik dönüşümle aktif diasid formuna geçerler. ADE inhibitörleri heterojen yapıda olup ilacın davranışı ve metabolizmayı etkileyen sülfidril (kaptopril), fosfinil (fosinopril) ve karboksil (tüm diğer ADE inhibitörleri) yan gruplar içerirler. ADE inhibitörleri emilim, protein ve dokulara bağlanma, yarı ömür ve metabolik davranış açısından birbirlerinden ayrılırsalar da bu farklılıklar nadiren ilaç seçimini etkiler. Lipofiliteye bağlı olarak spesifik dokulara bağlanabilme veya penetrasyon kapasiteleri ADE inhibitörlerinin tartışılan bir özelliğidir. Kinapril veya ramipril gibi çok lipofilik ADE inhibitörlerinin daha üstün doku ADE inhibisyonu sağladığı öne sürülmesine rağmen klinik değeri kesin değildir (Domenic 2004).

ADE diğer peptidlerin metabolik süreçlerine de katılır. Bradikinin yıkımını engelleyen kininaz II, yapısal olarak ADE'ye benzer. Bradikininin artması endotelden türeyen ve

gevşetici faktör olan nitrik oksit yapımını uyarır ve prostasiklin salınımını tetikleyerek sonuçta vazodilatasyonu fazlaştırır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ADE inhibitörlerinin bradikininini azaltıcı etkisini zayıflatabilirler. Kaptopril prostasiklin sentezini direkt uyardığı için belki de steroid olmayan antiinflamatuvarlarla etkileşime daha eğilimlidir. ADE inhibitör etkisinin önemli bir kısmı sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalmaya atfedilebilir. ADE inhibitörleri plazma istirahat konsantrasyonlarını sabit olarak düşürmezlerse de diğer vazodilatör ilaçlarla görülen refleks sempatik aktivasyonu azaltmaya meyillidirler (Domenic 2004).

1.3.1.1. Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Yangı

Angiotensinin NADPH oksidaz aktivitesini stimüle ederek proinflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin düzeylerinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda kaptoprilin hem ADE inhibitörü olması hem de yapısında bulunan sülfidril grubu sayesinde inflamasyonda tiyol yapısında olmayan diğer ADE inhibitörlerine göre daha güçlü bir etkiyle, TNF- α , İL-1 ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve vasküler adhezyon molekül-1 (VCAM-1), intraselüler adhezyon molekülü (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu önlediği ve kollajen düzeyini azalttığı saptanmıştır (Şehirli 2006). Angiotensin dönüştürücü enzim blokörü deneysel hayvan modelinde böbrekte peritubular ve medullar interstitial fibrozisi azaltmıştır (Inserra 1996). Kaptopril, lisinopril ve enalaprilin sülfidril gurubuna bağlı olmaksızın oksijensiz radikal temizleyicileri olduğunu göstermiştir (Mira 1993). Yapılan çalışmada kaptopril ile günlük tedavinin, ratlarda oluşturulan TNBS kolitinde kolonik lezyonları makroskobik ve mikroskobik skorlarla doğrulanarak belirgin şekilde iyileştirdiği belirtilmiştir. Doku glutasyon içeriği dışındaki bütün yangısal parametreler kaptopril ile belirgin şekilde geriye dönmüştür. Öte yandan lipid peroksidasyon ve serum TNF α seviyesi artışı lisinopril ile başarılı şekilde engellenmiş, kolonik lezyonlar değişmeden kalmıştır (Jahovic ve ark 2005). ADE inhibitörlerinin endotel hücrelerinde NO ve PGI₂ üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun sebebinin düzeyi artan bradikininin NO ve PGI₂ sentezini uyarmasına bağlı olduğu ifade edilmiştir (Brown 1998). Kaptoprilin iskemik reperfüzyon (I-R) hasarı üzerine olan iyileştirici etkisi, PG sentezini uyarması ve bradikinin yıkımına engel olmasına bağlanmıştır (Birincioglu 1997a). Yapılan bir başka çalışmada kaptoprilin iskemik reperfüzyon hasarındaki koruyucu etkisinin serbest

radikalleri süpürmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Birincioglu 1997b). Son bulgular sülfidril ADE inhibitörlerinin koruyucu etkilerinin sülfidril içermeyenlerden daha koruyucu olduğunu göstermiştir. Sülfidril bileşenleri hem hidrojen vererek ve elektron transfer ederek antioksidan etki gösterir. Aslında sülfidril ADE inhibitörü kaptoprilin N-asetilsistein ve glutasyona benzer olarak serbest radikal temizlemede etkili olduğu, bununla birlikte non-sülfidril enalaprilin antioksidan özelliği olmadığı bildirilmiştir (Jahovic ve ark, 2005). Stimüle edilmiş insan nötrofilleri üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmada kaptopril nötrofiller tarafından enzimatik lökotrien oluşturulmasını engellediğini ve süper oksit anyonları miktarını azalttığını göstermiştir (Mansour 1999). Normal farelerde bakır ve çinkonun süperoksit dismutaz ve selenyumun glutasyon perosidaz gibi miyokardial endojen antioksidan enzimlerinin aktivitesini artırdığı belirtilmiştir (deCavanagh 1997). Bütün bu bulgular araştırmacıları bu ilaçların antienflamatuar etkilerini araştırmaya yöneltmiştir.

1.3.2. Angiotensin Reseptör Blokerleri

Yapılan çalışmalarda Ang II'nin etkilerini daha spesifik düzeyde bloke etmek amacıyla 1990 yılında selektif AT₁ reseptör antagonistlerinden losartan üretilmiştir (Gottlieb 1993). Bu grubun ilk örneği olan losartandan sonra, sartan ailesinden beş yeni üye, valsartan, telmisartan, kandesartan, eprosartan geliştirilmiştir (Carey 2005). Reseptörlere kompetitif biçimde bağlanmaktadır. Damar büzüşmesi, aldosteron salgılanmasının inhibisyonu, kalp ve damarlardaki hipertrofiyi önleme gibi etkiler göstermektedir (Kayaalp 2002). Angiotensin üretiminin alternatif yolları ADE inhibitörleri veya katepsinler ile etkilenmediği zaman, sartanlar angiotensini daha da mükemmel bloke ederler. Sartanlar renin-angiotensin sistemi için ADE inhibitörlerine oranla daha spesifiktirler. AT₁ reseptörü bloke olduğunda kompensator renin konsantrasyonu artışı Ang-II'nin birikmesine neden olarak AT₂ reseptörünün aktivasyonuna yol açmaktadır. Mikrovasküler sahada oluşan vazodilatasyon olgusu AT₂ reseptör stimülasyonu ile bradikinin ve NO aracılığında gerçekleşmektedir (Carey 2005).

AT₁ reseptör blokerlerinin şu anda tek endikasyon alanı hipertansiyon tedavisidir. Konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki etkinlikleri ise henüz deneme aşamasındadır. AT₁ antagonistleri faz-I klinik denemeler sırasında ADE inhibitörleri gibi hipertansiyon, konjestif

kalp yetmezliği ve renal yetmezlik durumlarında etkili oldukları kanıtlanmıştır. Halen ADE inhibitörlerini tolere etmeyen hastalar için tavsiye edilmektedir (Reşidi 2007). ADE inhibitörlerinden daha güvenlidirler. AT₁ blokerleri, ADE inhibitörlerinin klinik kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi olan öksürüğe ve daha az oranda anjiyoneotik ödeme yol açmamaktadır. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun renin-angiotensin sistemine fazla bağımlı olduğu hastalarda akut böbrek yetmezliği neden olabilirler. Gebelerde teratojenik etkiye sahiptir ve hiperkalemiye yol açabilmektedirler (Kayaalp 2002).

1.3.2.1. Angiotensin Reseptör Blokerleri ve Yangı

Angiotensin reseptör blokerleri tedavisi, aterosklerozlu hastalarda yangı göstergelerini azalttığından, antiinflamatuvar özelliklerini ortaya koymaktadır (Navalkar 2001). Sıçanlarda AngII TipI reseptör antagonisti losartanın, tromboksan A₂/prostanoid reseptörlerine bağlı yolla, organlarda permeabilite artışıını engellediği gösterilmiştir (Valentine 1997). Valsartan ile tedavi edilen kolitli hayvanlarda yangısal bulgulara azalma gözlenmiş ve bu bulgulara AngII reseptör antagonistlerinin TNBS hayvan modelinde kolonik inflamasyonu azaltabileceğini göstermiştir. Sitokin üretimi incelenirken valsartan ile tedavi edilen grupta TGF- β ve IL-18 gibi yangısal sitokin miktarlarında azalma, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin seviyelerinde artma görülmüştür. Çalışma valsartanın immun sistem vasıtasıyla TGF- β ve IL-18 overekspresyonunu bloke ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğunu düşündürmektedir (Santiago 2008). Yine yapılan kolit çalışmasında losartan inflamatuvar sitokinlerin indüksiyonunu önlemiştir (Inokuchi 2005). Losartan bağırsakta iskemik reperfüzyon hasarında lökosit toplanmasını azalmaktadır. Bu durum AngII reseptörlerinin yangısal olgulara katıldığını akla getirmektedir (Petnehazy 2006). Losartanın VEGF dahil bir çok büyüme faktörünü inhibe ettiği gösterilmiştir (Arrieta 2005). ADE inhibisyonu ve AT₁ reseptör blokajı proinflamatuvar sitokinlerce VEGF üretimini azaltırlar (Sauter 2007). Yayınlar ADE inhibisyonu veya AT₁ antagonizmasının platelet agregasyonu veya fonksiyonları ile ters orantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Levy 2000).

1.4. Trinitro Benzen Sülfonik Asit (TNBS) Kolit Modeli

Trinitro benzen sülfonik asit (TNBS) uygulaması, kronik kolit modeli oluşturmanın etkin yollarından biridir. TNBS kolit modeli, kronik kolit modelleri içinde en yaygın kullanılanlar arasındadır. Bu modelin avantajları deneysel periyodun kısa olması, çok az miktarda madde gerektirmesi, oral veya rektal gibi farklı yollardan uygulanabilmesi, çeşitli deney hayvanlarında kolit oluşturması ve metodun birçok araştırmacı tarafından kabul edilir olmasıdır (Girgin 2000).

TNBS modelinde, bağırsaklarda tüm tabakalarda yangısel hücre infiltrasyonu ile karakterli granülomlar görülmektedir. Buradan izole edilen makrofajlar çok miktarda IL-12 ve lenfositler IL-2 ve IFN- γ üretimine neden olmaktadır. Bu nedenle TNBS koliti, Th-1 cevabı gösterir ve Crohn hastalığı oluşturur (Neurath 1995).

TNBS kolitinde, epitelial bariyerin fonksiyonundaki değişikliklere aktive edilmiş mast hücrelerinden salınan ürünlerin direkt veya indirekt etkileri neden olabilir. Mukozal inflamasyon, lümen su absorpsiyonunun azalmasına ve ishal oluşumuna neden olur (Stein 1998). TNBS'nin kolonik dokuda yeralan yüzey proteinleri gibi büyük molekül ağırlıklı bileşenlere bağlanarak yangıyı başlattığı öne sürülmektedir. Bu durum yangıya ve diğer immünolojik reaksiyonlara yol açarak ROM, sitokin ve PG üretimine sebep olur. Toksik oksidanların üretimi endojen antioksidan enzimlerin kapasitesini aşarsa hasara neden olabilir. Böylece ROM'ların zararlı etkileriyle artmış oksidatif stres ve bozulmuş antioksidan savunma sistemleri kolitin patolojisine katkıda bulunur (Jahovic ve ark 2005).

TNBS kolitinde immün sistemin etkisi nedeniyle hastalanmış bağırsaktan hazırlanan düşük doz antijen ile doyurulan ekstraktın oral uygulanması ile bozulmuş olan proinflamatuvar/antiinflamatuvar sitokin dengesi düzelterek klinik, makroskobik ve mikroskobik düzelme sağlanır (Ilan 2000). Non-selektif Endotelin (ET)A/B reseptör antagonistleri (bosentan, Ro48-5695) TNBS ile kolit oluşturulmadan önce uygulandıklarında doku hasarının progresyonunu önlemektedirler (El-Haj 2002).

TNBS modelinde angiotensin enzim inhibitörü ile yapılmış çok az sayıda yayın mevcuttur (Jahovic ve ark 2005, Wengrower 2004). TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril doku glutasyon içeriği

dışındaki tüm inflamasyon kaynaklı parametreleri azaltmaktadır. Ayrıca makroskobik ve mikroskobik lezyon skorları kaptopril uygulaması ile azalmış lizinopril uygulanan gruplarda skorlarda veya doku morfolojisinde değişim olmamıştır (Jahovic ve ark 2005). Yapılan başka bir çalışmada kaptoprilin deneysel kolit modelinde antifibrotik etkisinin olduğu gösterilmiştir (Wengrower 2004). Losartanın ise kolit olgularında yangı üzerindeki etkinliği ile ilgili yayınlar sınırlı sayıdadır. Bu deneysel çalışmamızda, sıçanlarda TNBS (ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril ve angiotensin reseptör blokörü losartanın iyileştirici rolünün olup olmadığının incelenmesi ve karşılaştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2. 1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilen çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinden elde edilen ve ağırlıkları 200-250 g olan 48 adet Wistar erişkin erkek sıçan üzerinde, 19.01.2007 tarih 2007/0002 no'lu Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu izni ile yapılmıştır. Sıçanlar sakrifiye edilinceye kadar tel kafeslerde barındırılmış, su *adlibitum*, yem sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez verilmiştir.

2.1.2. Deneme Grupları

Çalışmada 48 sıçan randomize olarak 3 ayrı gruba ve sakrifikasyon günlerine göre her grup iki alt gruba ayrılmıştır. Deneme grupları çizelge 2.1.'e göre oluşturulmuştur.

Çizelge 2.1. Deneme grupları

Grup	Uygulama	Sakrifikasyon Günü
TNBS ile kolit oluşturulan ve içme suyu verilen 1. Grup (Kolit Grubu) (n=16).		
1A	TNBS Koliti	Kolit oluşumundan sonraki 3. Gün
1B	TNBS Koliti	Kolit oluşumundan sonraki 7. Gün
TNBS ile kolit oluşturulan ve içme suyu içerisinde günde 10 mg/kg losartan uygulanan 2. Grup (Kolit + Losartan Grubu) (n=16).		
2A	TNBS Koliti+Losartan	Kolit oluşumundan sonraki 3. Gün
2B	TNBS Koliti+Losartan	Kolit oluşumundan sonraki 7. Gün
TNBS ile kolit oluşturulan ve içme suyu içerisinde günde 50 mg/l kaptopril uygulanan 3. Grup (Kolit + Kaptopril Grubu) (n=16).		
3A	TNBS Koliti+Kaptopril	Kolit oluşumundan sonraki 3. Gün
3B	TNBS Koliti+Kaptopril	Kolit oluşumundan sonraki 7. Gün

2.2. Yöntem

2.2.1. TNBS ile Deneysel Kolit Modeli Oluşturulması

Deneysel kolit oluşturmak için, 24 saatlik açlığı takiben tüm deneklere 100 mg/kg ketamin hidroklorür (ketalar, Eczacıbaşı), 40 mg/kg ksilazin (rompun, Bayer) kas içi uygulanarak genel anestezi sağlandı. Genel anestezi altında, 45° eğimli rampada, baş aşağı ve supin pozisyonunda, anal kanaldan yerleştirilen 8 cm'lik kateter ile % 37 etanoldeki TNBS solüsyonundan (25 mg/ml TNBS) 1 ml verilerek kolit oluşturuldu. TNBS solüsyonu verilirken kateter geri çekilerek solüsyonun tek bir noktaya değil, distaldeki tüm 8 cm'lik alana yayılması sağlandı. Denekler 30 sn boyunca aynı pozisyonda tutuldu.

Ratlar gruplara ayrılarak 0. günden itibaren tedaviye başlanmış, losartan ve kaptopril içme suyu içerisinde 24 saatlik periyotlarda verilmiş, 3. ve 7. günlerde sakrifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

Sakrifikasyon sonrası ratların karınları pubisten göbek hizasına kadar makasla kesilerek, rektum mümkün olan en distal kısmından kesilip çıkarıldı. Daha sonra buradan proksimale kadar olan yaklaşık 10 cm'lik kolon segmenti total olarak çıkarıldı. Rektuma en yakın 5 cm'lik kısım, makroskopik skorlamayı takiben, formol solüsyonu içerisine alınarak mikroskopik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Sonraki 5 cm'lik kolon segmenti ise biyokimyasal inceleme için azot tankı içinde soğuk zincire alındı ve ilgili analizler yapılana kadar -80 C° de muhafaza edildi.

2.2.2. Kolon Yangısının ve Hasarının Değerlendirilmesi

Kolon yangısı makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Dokuların makroskopik değerlendirmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında, makroskopik skorlama sisteminde, skorlama Rutgeerts (1990)'ın bildirdiği şekilde gerçekleştirildi (Çizelge 2.2.). Dokuların mikroskopik değerlendirilmeleri Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Çizelge 2.2. Skorlama tablosu (Miller 1996).

Skor	Makroskopik görünüm
Skor 0	normal doku
Skor 1	sadece mukozal eritem mevcut
Skor 2	hafif mukozal ödem, hafif kanamalar ve küçük erozyonlar mevcut
Skor 3	orta derecede ödem, kanamalar, ülser veya erozyonlar mevcut
Skor 4	Şiddetli ülserasyonlar, ödem ve doku nekrozu mevcut

Patolojik muayene amacıyla kolondan alınan ve %10' luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde laboratuara getirilen doku örnekleri doku takip kasetlerine alınarak çeşme suyu altında 12 saat boyunca yıkandı. Yıkama işleminden sonra doku takip cihazında (Leica TP 1020) 70, 80, 96'lık ve absolüt alkol ile ksilol, ksilollü parafin ve 56-58°C'de erimiş parafinde ikişer saat tutularak parafine gömüldü. Mikrotom (Leica RM 2135) ile 4-6 mikron kalınlığında alınan kesitler ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek hematoksilin-eozin (HE) ile boyandı (Luna, 1968). Mikroskopik değerlendirmeler Olympus BX51 ışık mikroskopunda yapıldı ve Olympus C-5050 dijital fotoğraf makinesi ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

Her üç gruptaki hayvanlarda gözlenen mikroskopik bulgular, lezyonların şiddetine göre; yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olmak üzere dört grupta değerlendirildi.

2.2.3. Biyokimyasal Analizler

Ratlardan elde edilen kolon segmentinin 5 cm'lik kısmı da Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda biyokimyasal incelemeye tabi tutuldu. İncelenen kolon segmentlerinden dokuların protein, malondialdehit, myeloperoksidaz, glutasyon ve hidroksprolin analizleri mevcut ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirildi.

2.2.3.1. Total Protein Miktarı Ölçümü

Total protein ölçümü dokudaki protein peptik bağlarının ticari kit içerisinde hazır bulunan alkali solüsyondaki bakır (Cu^{+2}) ile etkileşime girerek 546 nm'de absorbans

göstermesi esasına dayanır. Bu amaçla A2300 Total protein biyokimyasal ayıraç (Archem diagnostic Ind. Co., Türkiye) kullanılmış ve üretici firmanın talimatı doğrultusunda analiz gerçekleştirildi.

2.2.3.2. Glutasyon (GSH) Analiz Yöntemi

Glutasyon ölçümü Tietze metoduna göre yapıldı (Tietze F,1969). Süpernatantlar glasiyal metafosforik asit/di-sodyum EDTA/NaCl (100 ml distile suda, sırasıyla 1.67, 0.2, 30.0 g) içerisinde deproteinize edildi. 0.5 ml süpernatant veya standart, 0.25 ml 1 Molar sodyum fosfat tamponu (pH 6.8) ve 0.5 ml 5-5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DNTB, 0.8 g/l fosfat tamponunda) ile birlikte 5 dakika bekletildi ve absorbans 412 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü. Sonuçlar GSH standart solüsyonu ile saptanarak, mg/g doku proteini şeklinde tanımlandı.

2.2.3.3. Hidroksiprolin (HYP) Analiz Yöntemi

Hidroksiprolin hemen hemen bütün organların yapısında bulunur ve hücrelerin bir arada tutulmasını sağlar. HYP analizi amacıyla A030 Hidroksiprolin 50T Ticari Tanı Kiti (Nanjing Jiancheng Corp., China) kullanıldı ve üreticinin kullanım protokolü doğrultusunda, 550 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü $\mu\text{g}/\text{mg}$ cinsinden belirtildi.

2.2.3.4. Malondialdehit (MDA) Aktivite Ölçümü

Lipid peroksidasyonun parçalanma ürünlerindeki MDA, tiobarbiturik (TBA) asit ile yoğunlaşma reaksiyonuna girerek kırmızı renk oluşturur. Dokulardaki MDA düzeyi 532 nm dalga boyunda tiobarbitürük asit reaktivitesine dayanan metoda göre, A003 Malonaldehit (MDA) 50T Ticari Tanı Kiti (Nanjing Jiancheng Corp., China) kullanıldı ve spektrofotometre ile analiz edildi. Analiz üretici firmanın kullanım protokolü doğrultusunda gerçekleştirildi ve $\text{nmol}/\text{mgprot}$ cinsinden ifade edildi.

2.2.3.5. Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivite Ölçümü

Miyeloperoksidaz tayini, hidrojen peroksite bağımlı o-dianisidin dihidroklorid oksidasyonunun ölçümüne dayalı olarak 460 nm dalga boyunda absorpsiyon değişimi ile belirlenmektedir. Bu amaçla A044 Miyeloperoksidaz (MPO) 50T Ticari Tanı Kiti (Nanjing Jiancheng Corp., China) kullanıldı, üreticinin kullanım yönergesi doğrultusunda gerçekleştirildi ve değer U/g cinsinden ifade edildi.

2.2.4. Cihazlar

Çalışma kapsamında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda bulunan derin dondurucu (Philco, Merloni Elettrodomestici), su banyosu (Nüve, NM 402), distile su cihazı (Nüve, NS 112), etüv (Nüve, FN 500), soğutmalı inkübatör (Nüve, ES 110), vortex (Nüve, NM 110), terazi (Shimadzu, EB-2200 HU), hassas terazi (Shimadzu, AX120) ve spektrofotometre (Shimadzu UV-1601) ile Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan pH metre (Hanna pH 211) ayrıca Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan ışık mikroskopundan (Olympus BX51) yararlanıldı.

2.2.5. İlaç Standartları ve Kimyasallar

Glasiyal metafosforik asid (Merck, 1.00546.0100)

5-5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DNTB) (Sigma-Aldrich, D21,820-0)

Glutasyon standardı (Merck, 1.04090.0005)

Losartan potasyum (Sigma-Aldrich, 61188)

Kaptopril (Sigma-Aldrich, SIC4042)

2.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında “SPSS 14.0 for windows” istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların normallik dağılımları non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Test ile değerlendirildi. Gruplar arası değişkenlere (parametrelere) ait ölçümleri karşılaştırmak için non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılarak varyans analizi yapıldı. Eğer parametrelerde gruplara göre farklılık söz konusu ise bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek için, non-parametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. Oran karşılaştırmaları için ki-kare (chi-square) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Histopatolojik Bulgular

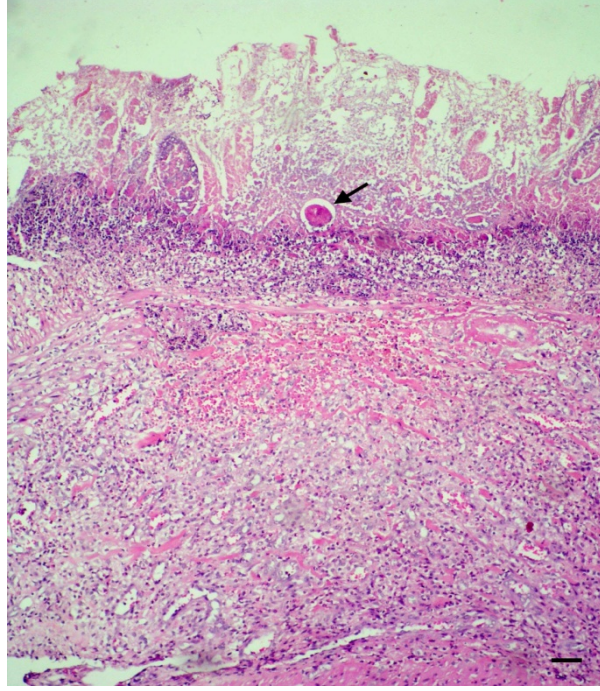
Tüm olgularda görülen histopatolojik değişiklikler ve lezyonların şiddeti Çizelge 3.1.'de gösterildi.

Makroskobik açıdan gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilemedi. Bununla birlikte yapılan mikroskobik değerlendirmelerde pozitif kontrol grubunda kolonlarda şekillenen lezyonlar mukozadan serozaya kadar inen geniş nekroz ve yoğun yangısal hücre infiltrasyonları şeklinde olduğu gözlemlendi (Şekil 3.1.). Kontrol grubunda mukozal ve submukozal damarlarda yaygın trombozlara rastlandı. Losartan grubunda kontrol grubundaki hayvanlara benzer değişikliklere rastlanmakla birlikte lezyonlar çoğunlukla mukoza, submukoza ve muskuler kata kadar ilerlediği belirlendi (Şekil 3.2). Kaptopril grubunda ise losartan grubuna benzer şekilde, değişikliklerin çoğunlukla mukozada ve daha az olarak da submukoza ile muskuler katta yoğunlaştığı görüldü (Şekil 3.3.). Her üç gruptaki hayvanlarda gözlenen mikroskobik bulgular, lezyonların şiddetine göre; yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Gruplar arasındaki histopatolojik değişikliklere ait mikroskobik skorlama Şekil 3.4. ve 3.5.'te gösterildi.

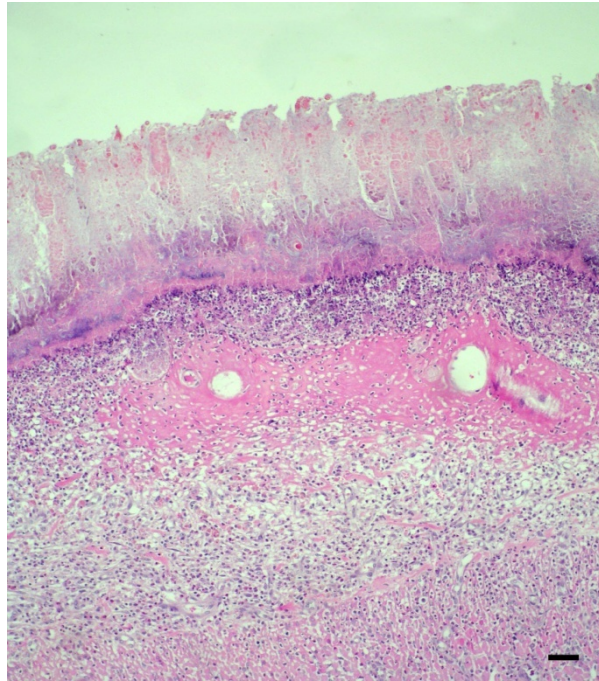
Çizelge 3.1. Mikroskopik skorlama tablosu.

	Mukoza			Submukoza ve muskuler tabaka				Seroza		
	Epitellerde dejenerasyon / nekroz	Epitellerde ödem / kanama	Mukozada yangı hücreleri	Submukozada kanama	Submukozada hücre infiltrasyonu	Muskuler katta dejenerasyon / nekroz	Muskuler katta kanama	Serozada ödem / kanama	Serozada yangı hücreleri	Damarlarda tromboz
1A	3+; 8	3+; 5/ 2+; 2/ 1+; 1	3+; 5/ 2+; 1/ 1+; 2	3+; 1/ 2+; 5/ 1+; 2	3+; 2/ 2+; 2/ 1+; 4	3+; 6/ 2+; 2	3+; 1/ 2+; 1/ 1+; 3/ 0+; 3	2+; 3/ 1+; 3/ 0+; 2	3+; 3/ 2+; 1/ 1+; 3/ 0+; 1	3+; 5/ 2+; 3
2A	3+; 6/ 2+; 3/ 1+; 1	3+; 2/ 2+; 3/ 1+; 3	2+; 3/ 1+; 5	3+; 2/ 2+; 5/ 0+; 1	3+; 6/ 2+; 1/ 1+; 1	3+; 4/ 2+; 1/ 1+; 2/ 0+; 1	3+; 1/ 1+; 4/ 0+; 3	3+; 1/ 1+; 4/ 0+; 3	3+; 3/ 2+; 2/ 1+; 2/ 0+; 1	3+; 1/ 2+; 4/ 1+; 1/ 0+; 2
3A	3+; 4/ 2+; 3/ 1+; 1	2+; 4/ 1+; 4	3+; 1/ 2+; 3/ 1+; 4	3+; 2/ 2+; 2/ 1+; 3/ 0+; 1	2+; 1/ 1+; 6/ 0+; 1	3+; 1/ 2+; 3/ 1+; 3/ 0+; 1	2+; 1/ 1+; 2/ 0+; 5	2+; 1/ 1+; 4/ 0+; 3	3+; 2/ 2+; 2/ 1+; 3/ 0+; 1	3+; 1/ 2+; 2/ 1+; 2/ 0+; 3
1B	3+; 8	3+; 2/ 2+; 3/ 1+; 3	3+; 5/ 2+; 1/ 1+; 2	3+; 2/ 2+; 4/ 0+; 2	2+; 3/ 1+; 3/ 0+; 2	3+; 4/ 2+; 3/ 1+; 1	3+; 1/ 1+; 3/ 0+; 4	2+; 3/ 1+; 4/ 0+; 1	3+; 4/ 2+; 2/ 1+; 1/ 0+; 1	3+; 1/ 2+; 4/ 1+; 2/ 0+; 1
2B	3+; 4/ 2+; 2/ 1+; 2	3+; 1/ 2+; 2/ 1+; 4/ 0+; 1	3+; 1/ 2+; 5/ 1+; 2	3+; 1/ 2+; 2/ 1+; 1/ 0+; 4	3+; 1/ 2+; 6/ 1+; 1	3+; 1/ 2+; 1/ 1+; 3/ 0+; 3	1+; 3/ 0+; 5	2+; 1/ 1+; 1/ 0+; 6	3+; 3/ 2+; 3/ 1+; 2	2+; 4/ 1+; 1/ 0+; 3
3B	3+; 2/ 2+; 4/ 1+; 1	2+; 1/ 1+; 6	2+; 4/ 1+; 1/ 0+; 2	2+; 2/ 1+; 4/ 0+; 1	2+; 1/ 1+; 4/ 0+; 2	2+; 3/ 1+; 2/ 0+; 2	1+; 1/ 0+; 6	1+; 3/ 0+; 4	2+; 5/ 1+; 1/ 0+; 1	3+; 2/ 2+; 1/ 1+; 3/ 0+; 1

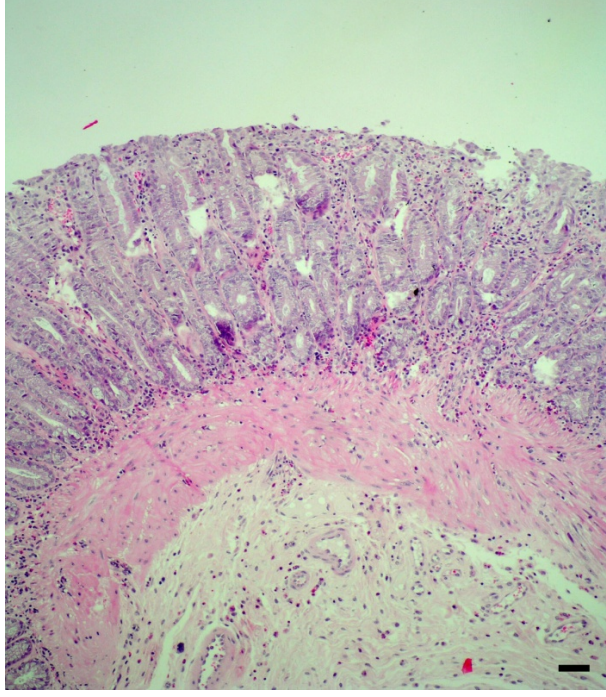
1A; Kolit 3. gün, **1B**; Kolit 7. gün, **2A**; Kolit+Losartan 3. gün, **2B**; Kolit+Losartan 7. gün, **3A**; Kolit+Kaptopril 3. gün, **3B**; Kolit+Kaptopril 7. gün



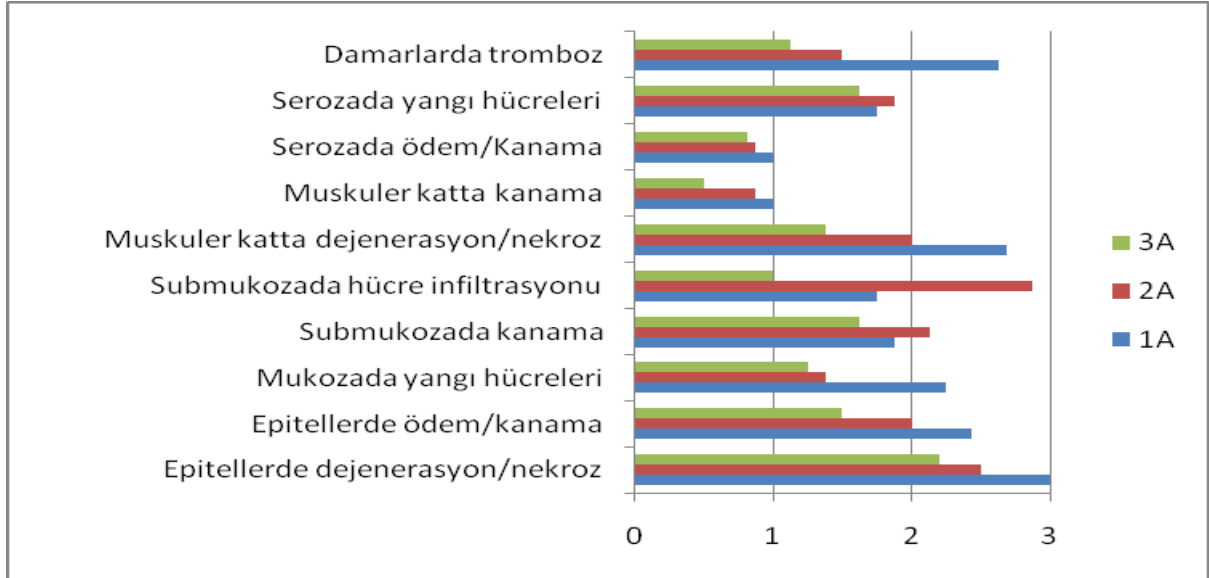
Şekil 3.1. Kontrol grubu 1A. Mukozadan serozaya kadar yerleşim gösteren geniş nekrozlar ve damar lümeninde tromboz (ok), HE. Bar: 50 μ m.



Şekil 3.2. Losartan grubu 2B. Mukoza ve submukozada yaygın nekroz ve yangısal hücre infiltrasyonları, Bar: 50 μ m.

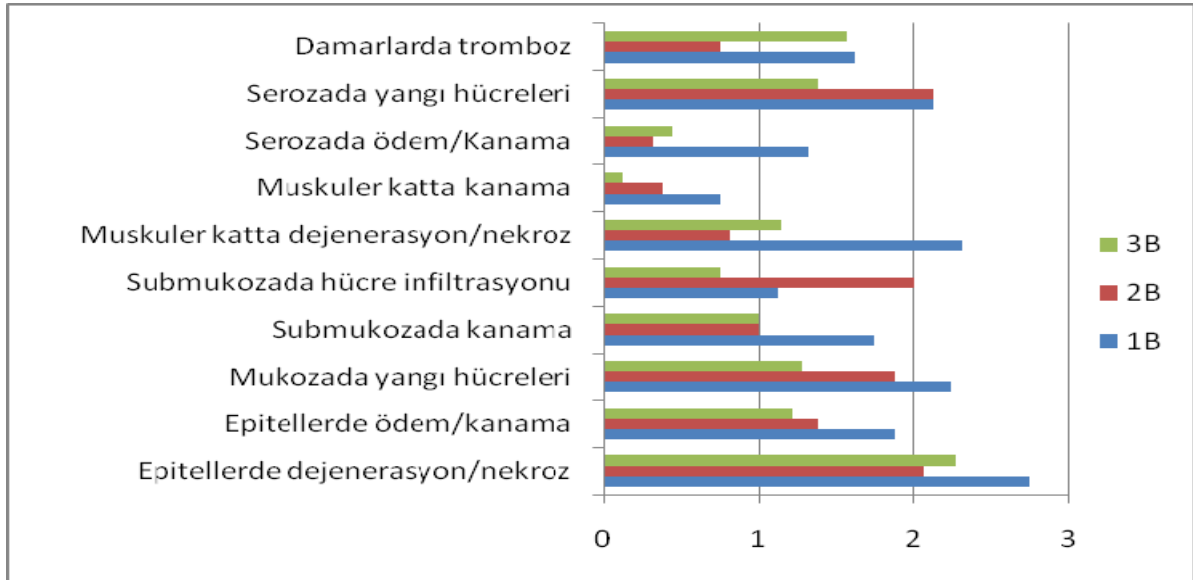


Şekil 3.3. Kaptopril grubu 3A. Mukozada nekroz, mukoza ve submukozada yangısal hücre infiltrasyonları, HE. Bar: 50 μ m.



1A; Kolit 3. gün, 2A; Kolit+Losartan 3. gün, 3A; Kolit+Kaptopril 3. gün

Şekil 3.4. Mikroskopik skorlama, 3. gün. 0; histopatolojik değişiklik yok (-), 1; hafif şiddette histopatolojik değişiklikler (+), 2; orta şiddette histopatolojik değişiklikler (++), 3; şiddetli histopatolojik değişiklikler (+++).



1B; Kolit 7. gün, 2B; Kolit+Losartan 7. gün, 3B; Kolit+Kaptopril 7. gün

Şekil 3.5. Mikroskopik skorlama, 7.gün. 0; histopatolojik değişiklik yok (-), 1; hafif şiddette histopatolojik değişiklikler (+), 2; orta şiddette histopatolojik değişiklikler (++), 3; şiddetli histopatolojik değişiklikler (+++).

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal bulgular, grupların 3. ve 7. gündeki glutasyon (GSH), malondialdehid (MDA), miyeloperoksidaz (MPO), hidroksiprolin (HYP) değişkenlerine göre Kruskal-Wallis istatistiksel testi ile belirlendi (Çizelge 3.2. ve 3.3.). GSH, HYP, MDA, MPO değişkenleri kontrol, losartan ve kaptopril gruplarında 3. ve 7. gün için önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu değişiklik testi istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliktir.

Çizelge 3.2. GSH, HYP, MDA ve MPO değişkenlerine göre kontrol, losartan ve kaptopril gruplarındaki değişimin 3. gün sonuçları.

Değişkenler	Gruplar	n	Sıra ort.	Chi-square	ss	p	Farkın kaynağı
GSH	Kontrol	8	4,50	19,280	2	0,000	Kontrol-Losartan Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	13,00				
	Kaptopril	8	20,00				
HYP	Kontrol	8	16,75	11,565	2	0,003	Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	15,13				
	Kaptopril	8	5,63				
MDA	Kontrol	8	20,50	20,489	2	0,000	Kontrol-Losartan Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	12,50				
	Kaptopril	8	4,50				
MPO	Kontrol	8	20,50	18,740	2	0,000	Kontrol-Losartan Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	5,25				
	Kaptopril	8	11,75				

ss; standart sapma

Çizelge 3.3. GSH, HYP, MDA ve MPO değişkenlerine göre kontrol, losartan ve kaptopril gruplarındaki değişimin 7. gün sonuçları.

Değişkenler	Gruplar	n	Sıra ort.	Chi-square	ss	p	Farkın kaynağı
GSH	Kontrol	8	4,50	19,565	2	0,000	Kontrol-Losartan Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	12,50				
	Kaptopril	7	20,00				
HYP	Kontrol	8	14,75	13,945	2	0,001	Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	16,19				
	Kaptopril	7	4,07				
MDA	Kontrol	8	19,50	19,565	2	0,000	Kontrol-Losartan Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	11,50				
	Kaptopril	7	4,00				
MPO	Kontrol	8	18,25	15,774	2	0,000	Kontrol-Losartan Kontrol-Kaptopril Losartan-Kaptopril
	Losartan	8	4,88				
	Kaptopril	7	13,00				

ss; standart sapma

3.2.1. Glutasyon (GSH) Aktivitesi

Bağırsak glutasyon aktiviteleri ortalamalarına göre gruplar arasında farklılıkların olduğu belirlendi (Çizelge 3.4.).

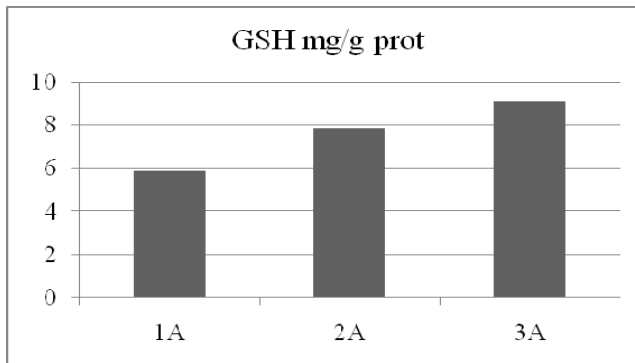
Çizelge 3.4. Glutasyon aktivitesi tanımlayıcı istatistiği.

GSH mg/g prot					
	n	minimum	maksimum	ortalama	standart sapma
1A	8	5,36	6,49	5,8948	0,4457
2A	8	7,4	8,49	7,8676	0,4016
3A	8	8,2	9,61	9,1232	0,5363
1B	8	5,22	6,1	5,6178	0,32362
2B	8	8,13	9,02	8,6126	0,30745
3B	7	9,26	9,99	9,7431	0,24148

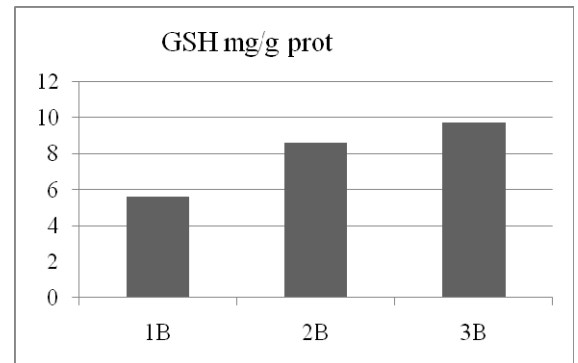
1A; Kolit 3. gün, **2A;** Kolit+Losartan 3. gün, **3A;** Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, **2B;** Kolit+Losartan 7. gün, **3B;** Kolit+Kaptopril 7. gün

Yapılan değerlendirme de 3. gün glutasyon aktivitesinin kaptopril grubunda losartan ve kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde ($p=0.003$, $p=0.001$) yüksek, yine losartan grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ($p=0.001$) yüksek olduğu saptandı (Şekil 3.6.).

Çalışmada 7. gün glutasyon aktivitesi, kaptopril grubunda losartan ve kontrole göre ($p=0.003$, $p=0.001$) anlamlı şekilde yüksek, losartan grubunda ise kontrole göre anlamlı şekilde ($p=0.001$) yüksek saptandı. (Şekil 3.7.). Kontrol grubunda glutasyon aktivitesinde 3. gün ile 7. gün arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p=0.208$), losartan grubu ve kaptopril grubunda artış saptandı ($p=0.003$, $p=0.005$).



Şekil 3.6. Gruplara göre 3.gün GSH aktivitesi.



Şekil 3.7. Gruplara göre 7.gün GSH aktivitesi.

1A; Kolit 3. gün, **2A;** Kolit+Losartan 3. gün, **3A;** Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, **2B;** Kolit+Losartan 7. gün, **3B;** Kolit+Kaptopril 7. gün

3.2.2. Hidroksiprolin (HYP) Seviyeleri

Hidroksiprolin seviyeleri bakımından gruplar arasında farklılıkların olduğu belirlendi (Çizelge 3.5.).

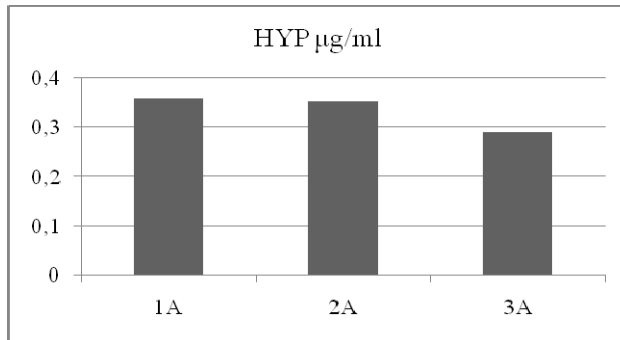
Çizelge 3.5. Hidroksiprolin seviyeleri tanımlayıcı istatistiği.

	N	HYP µg/ml			
		minimum	maksimum	ortalama	standart sapma
1A	8	0,32	0,39	0,3585	0,02734
2A	8	0,29	0,38	0,3523	0,03315
3A	8	0,2	0,32	0,2909	0,03802
1B	8	0,31	0,39	0,3439	0,0295
2B	8	0,32	0,37	0,3446	0,01654
3B	7	0,28	0,31	0,295	0,00943

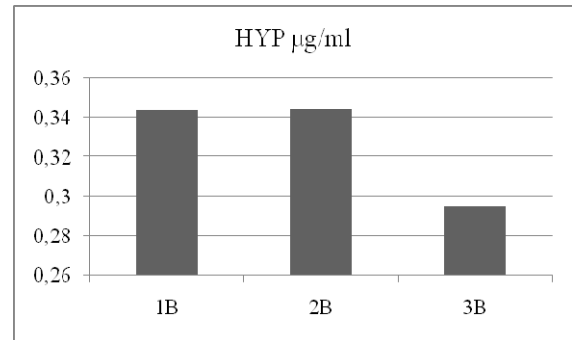
1A; Kolit 3. gün, 2A; Kolit+Losartan 3. gün, 3A; Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, 2B; Kolit+Losartan 7. gün, 3B; Kolit+Kaptopril 7. gün

Hidroksiprolin seviyeleri, 3.gün kaptopril grubunda losartan ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanırken (p=0.001, p= 0.016) losartan grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0.834) (Şekil 3.8.).

Çalışmada, 7. gün hidroksiprolin seviyeleri kaptopril grubunda losartan ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanırken (p=0.001, p= 0.001) losartan grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0.563) (Şekil 3.9.). Üç grupta da HYP seviyeleri bakımından 3. gün ile 7. gün arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 3.8. Gruplara göre 3.gün HYP seviyeleri.



Şekil 3.9. Gruplara göre 7.gün HYP seviyeleri.

1A; Kolit 3. gün, 2A; Kolit+Losartan 3. gün, 3A; Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, 2B; Kolit+Losartan 7. gün, 3B; Kolit+Kaptopril 7. gün

3.2.3. Malondialdehit (MDA) Aktivitesi

Malondialdehit aktivitesi seviyelerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlendi (Çizelge 3.6.).

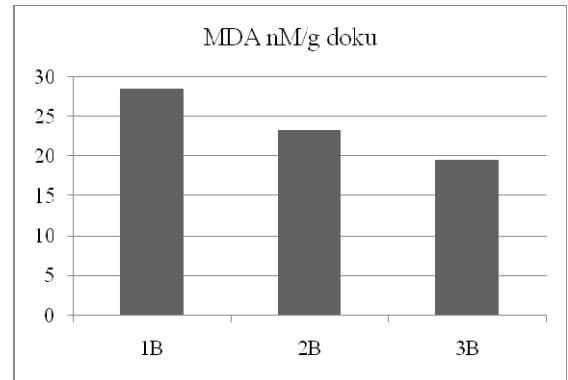
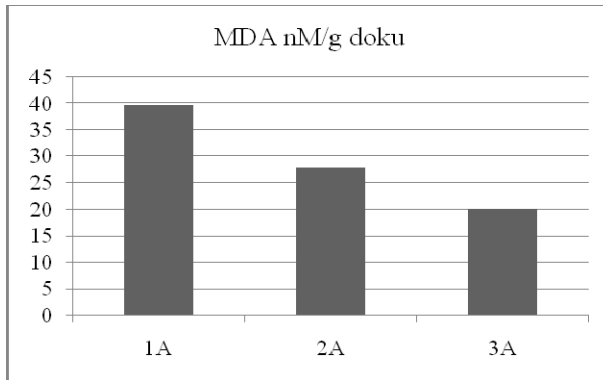
Çizelge 3.6. Malondialdehit aktivitesi tanımlayıcı istatistiği.

MDA, nM/g doku					
	n	minimum	maksimum	ortalama	standart sapma
1A	8	38,29	41,98	39,6625	1,23461
2A	8	25,44	29,94	27,8238	1,27206
3A	8	18,44	20,95	20,0513	0,91845
1B	8	26,8	29,96	28,51	1,04648
2B	8	21,45	24,71	23,335	1,17687
3B	7	18,28	20,83	19,47	0,89607

1A; Kolit 3. gün, **2A**; Kolit+Losartan 3. gün, **3A**; Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, **2B**; Kolit+Losartan 7. gün, **3B**; Kolit+Kaptopril 7. gün

MDA seviyelerinin 3. günde kaptopril grubunda losartan ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0.001$, $p=0.001$), aynı şekilde losartan grubunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0.001$) (Şekil 3.10.).

MDA seviyeleri 7. günde ise kaptopril grubunda kontrol ve losartan grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.001$, $p=0.001$), losartan grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.001$) (Şekil 3.11.). Kontrol ve losartan grubunda 7. gün, 3. güne göre MDA seviyelerinde anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.001$, $p=0.001$).



Şekil 3.10. Gruplara göre 3.gün MDA aktivitesi.

Şekil 3.11. Gruplara göre 7.gün MDA aktivitesi.

1A; Kolit 3. gün, **2A**; Kolit+Losartan 3. gün, **3A**; Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, **2B**; Kolit+Losartan 7. gün, **3B**; Kolit+Kaptopril 7. gün

3.2.4. Myeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi

Myeloperoksidaz aktivitesi seviyelerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği saptandı (Çizelge 3.7.).

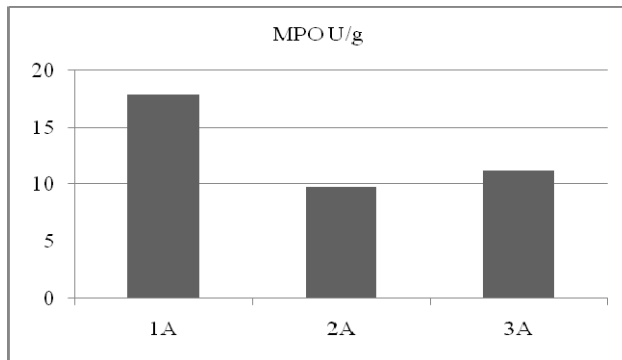
Çizelge 3.7. Myeloperoksidaz aktivitesi tanımlayıcı istatistiği.

MPO U/g					
	n	minimum	maksimum	ortalama	standart sapma
1A	8	14,55	17,93	15,8245	1,04944
2A	8	7,92	9,8	8,8676	0,63503
3A	8	9,2	11,26	9,9857	0,67558
1B	8	8,69	10,36	9,4684	0,52868
2B	8	6,92	8,22	7,6376	0,4408
3B	7	7,82	9,68	8,7695	0,606

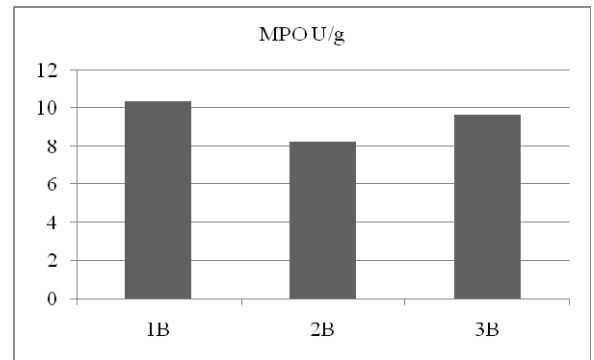
1A; Kolit 3. gün, **2A**; Kolit+Losartan 3. gün, **3A**; Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, **2B**; Kolit+Losartan 7. gün, **3B**; Kolit+Kaptopril 7. gün

Losartan grubu MPO seviyeleri 3.gün kaptopril ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.006$, $p=0.001$). Kaptopril grubunda MPO seviyelerinin kontrole göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.001$) (Şekil 3.12.).

Losartan grubu MPO seviyeleri 7.gün kaptopril ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.004$, $p=0.001$). Kaptopril grubunda MPO seviyelerinin kontrole göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.037$) (Şekil 3.13.). Kontrol, losartan ve kaptopril gruplarının her üçünde de 7. günde 3. güne göre anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.008$).



Şekil 3.12. Gruplara göre 3.gün MPO aktivitesi.



Şekil 3.13. Gruplara göre 7.gün MPO aktivitesi.

1A; Kolit 3. gün, **2A**; Kolit+Losartan 3. gün, **3A**; Kolit+Kaptopril 3. gün
1B; Kolit 7. gün, **2B**; Kolit+Losartan 7. gün, **3B**; Kolit+Kaptopril 7. gün

4. TARTIŞMA

Son 10 yıl içerisinde yapılan hassas çalışmalarda AngII'nin çok geniş biyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiş ve bütün organlarda yangısal reaksiyonların anahtar basamaklarında rol oynadığı bildirilmiştir (Suzuki 2003). RAS'ın kolondaki etkilerine ait az sayıda literatür bilgisi mevcuttur. RAS'ın ana aktif komponenti olan AngII'nin Chron hastalığı bulunan kişilerde yangı lezyonlarını arttırdığı ve tüm komponentlerinin insan kolonunda bulunduğu gösterilmiştir (Jaszewski 1990, Hirasawa 2002). ADE inhibitörlerinin kolondaki yangısal olaylardaki rolünü araştırmak üzere yapılmış çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bazı çalışmalarda daha selektif etki mekanizmaları nedeni ile ADE inhibitörlerinden ziyade AngII reseptör antagonisti seçilmiştir. Böylece AngII blokajına bağlı yangı önleyici etkinin ortaya konulması amaçlanmıştır (Santiago 2008).

Birçok yangısal olayla kendini gösteren kolit olgularında reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) doku hasarı gelişimine karıştıkları ileri sürülmektedir. TNBS mukozal bariyeri yıkarak ve yüzey proteini gibi dokuda yer alan büyük molekül ağırlıklı bileşenlere bağlanarak yangıya ve diğer immünolojik reaksiyonlara neden olmakta, sonuçta ROM ve diğer medyatörlerin (sitokin ve prostoglandinler) üretimine sebep olmaktadır. Toksik oksidanların üretimi superoksit dismutaz, katalaz, glutasyon gibi endojen antioksidan enzimlerin kapasitesini aşarsa hasar oluşmaktadır. Böylece ROM'ların zararlı etkileriyle artmış olan oksidatif stres ve bozulmuş antioksidan savunma sistemleri, kolitin patolojisine katkıda bulunmaktadır. ROM'lerinin miktarını ölçmek, reaktif yapıları ve kısa ömürleri nedeniyle zordur (Jahovic 2005).

Vücutta reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizması mevcuttur. Bu antioksidan savunma sisteminde

yer alan antioksidanlardan biri de GSH'tır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmiştir (Mira 1993). Ookthens ve ark (1998) GSH'nın hücre içi ve hücre dışı birçok enzimatik süreç ile reaktif oksijen metabolitlerinin detoksifikasyonuna katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. GSH hücrede membran bütünlüğün korunması için gerekli indirgeyici ortamın oluşmasını sağlayan ve piridin nükleotidlerini kullanan sistemin önemli bir parçası olup enzim aktivasyonu ve immun yanıtın düzenlenmesinde görev alır (Şehirli 2006). Glutasyon oksidatif stresin ölçümünde kullanılan antioksidandır (Yılmaz 2008). Daha önceki çalışmalarda TNBS kolitinde GSH seviyelerinin düştüğü ve kaptoprilin bunu geriye döndürdüğü gösterilmiştir (Jahovic 2005). Gurer ve ark (1999) kaptoprilin beyin, karaciğer ve böbrek dokularında glutasyon düzeylerini artırdığını saptamışlardır.

Bu çalışmada glutasyon seviyelerinin kaptopril grubunda diğer iki gruba göre hem 3. hem de 7. günde anlamlı şekilde yükselmiş olduğu, bununla birlikte losartan grubunda da kontrol grubuna göre artış olduğu ve bu artışın da 7. günde devam ettiği belirlenmiştir. Jahovic ve ark (2005) yapmış oldukları çalışmada sülfidril içeren ADE inhibitörlerinin, içermeyenlere kıyasla glutasyon düzeylerini daha fazla arttırdığını bildirmişlerdir. Sülfidril bileşenleri hidrojen vererek ve elektron transfer ederek antioksidan etki göstermektedirler (Yılmaz 2008). Çalışmamızda losartan grubunda GSH düzeylerindeki artışın angiotensin reseptör blokajına ve kaptopril grubunda GSH seviyelerindeki artışın daha fazla olması ise yapısındaki sülfidril grubuna bağlanmıştır.

TNBS kolit modelinde MPO seviyelerinin çok hızlı bir şekilde arttığı ifade edilmiştir (Videla 2006). Nötrofillerin başlıca fonksiyonu fagositoz ve mikroorganizmaların sindirilmesidir. Ancak bu işlemler sırasında salıverilen serbest radikaller ise gerek salıverildikleri dokularda gerekse uzak dokularda hasara neden olmaktadır (Maruyama 2004). Kolitli hayvanların kolonik dokularındaki myeloperoksidaz seviyesi artışı, nötrofil infiltrasyonunun ve nötrofillerdeki en az bir oksijen metaboliti kaynağının göstergesidir (Jahovic 2005). Serbest oksijen radikalleri bir taraftan dokularda doğrudan hasar yapıcı etki oluştururken öte taraftan lökositlerin hasarlı dokuya toplanmasına neden olurlar. Böylece doku hasarının nötrofiller tarafından daha da kötüleşmesine neden olurlar (Vaziri 2004). Nötrofiller, MPO enzimini salıvererek hipoklorik asit oluşumuna aracılık ederler. Oluşan

hipoklorik asit sülfidlerin oksidasyona, sitokrom ve hem proteinlerinin inaktivasyona, aminoasid ve proteinlerin parçalanmasına yol açarak sitotoksik etki gösterir. Bunun yanında nötrofiller içerdikleri elastaz ve kollegenaz gibi çeşitli enzimleri salarak parankimal ve mikrovasküler yapılarda hasar oluşturmaktadırlar (Maruyama 2004).

Santiago ve ark (2008) yapmış oldukları çalışmada angiotensin reseptör blokleri olan valsartanın, TNBS koliti olan hayvanlarda MPO seviyelerine belirgin bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Takeda ve ark (2006) tarafından yapılan çalışmada ise bağırsak iskemik reperfüzyon modelinde AT₁ reseptörü bloke edilerek MPO aktivitesinin baskılandığı belirtilmiştir. Gemici ve ark (2007) tarafından yapılan çalışmada da, midede oluşturulan iskemik reperfüzyon modelinde AT₁ reseptör inhibitörü kullanımının, MPO aktivitesini kaptoprile göre anlamlı bir şekilde daha fazla baskıladığı ifade edilmiştir. Jahovic ve ark (2005) tarafından yapılan çalışmada ADE inhibitörü kaptoprilin kolit olgularında MPO aktivitesini azalttığı belirlenmiştir. Çalışmada, gerek kaptopril gerekse losartan grubunda MPO seviyelerinin azaldığını bununla birlikte losartan grubunda bu azalışın daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durum AngII'nin AT₁ reseptörü aracılığı ile IL-1, IL-8, MIP-2 gibi kemokinlerin salınımını sağlaması, ayrıca endotel-nötrofil etkileşiminde görevli hücre içi adezyon molekülü (ICAM), hücre içi adezyon molekülü (VCAM) gibi moleküllerin ekspresyonu ile nötrofillerin dokuya geçişini arttırması, nötrofillerin apoptozisini engellemesine ve AT₁ reseptörünün bloke edilmesinin dokuda MPO aktivitesini baskılamasına bağlı olabilir.

Serbest oksijen radikallerinin yangılı bağırsak hastalıklarının etiyolojisinde rol oynadığı ve yangılı bağırsak dokusunda MDA seviyelerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Simmonds 1995). MDA geç dönemde gelişen hücresel ve hücre içi hasarı gösteren lipid peroksidasyonunun son ürünüdür (Yılmaz 2006). TNBS ile oluşturulmuş kolit modelinde kolon mukozasında oksidatif hasar sonucu lipid peroksidaz artışının gerçekleştiği bildirilmiştir (Yoshiwaka 1997). Dede ve ark (2007) tarafından yapılan çalışmada kolon MDA seviyelerinin yangı sonucu belirgin şekilde arttığı, Akcan ve ark (2008) tarafından yapılan çalışmada ise antioksidan tedavi ile, TNBS koliti sonucu MDA seviyelerinin artışının engellendiği belirtilmiştir. Jahovic ve ark (2005) yapmış oldukları çalışmada deneysel kolit modelinde, kaptopril ile tedavi edilen grupta MDA seviyelerinin, kolit grubuna göre anlamlı

derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Şehirli (2006) tarafından renal yetmezlik modelinde yapılan çalışmada kaptopril, valsartan ve N-asetilsistein uygulanan gruplarda MDA düzeylerinde hasar sonucu meydana gelen artışın anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir. Kaptopril ve N-asetilsisteinin bu etkilerinin yapılarındaki sülfidril grubu ile serbest radikal uzaklaştırıcı ve glutasyon düzeylerini artırmalarına, valsartanın ise AngII'nin reseptör düzeyinde etkilerini bloke ederek dolaylı olarak antioksidan özellik göstermesine bağlı olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmada elde ettiğimiz bulgularla örtüşmektedir.

Bu çalışmada, MDA seviyelerinin losartan ve kaptopril gruplarında kontrol grubuna göre 3. ve 7. günde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine 7. günde MDA seviyelerinin aynı şekilde seyir gösterdiği, her iki günde de kaptopril grubu MDA seviyelerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Dokularda serbest radikallerin neden olduğu fibrozun bir göstergesi olarak kollajen düzeyleri ölçülmektedir. Oksidan hasarın oluşumunda kanda artan sitokinlerin bir taraftan lipid peroksidasyonunu başlatırken yine sitokinler aracılığı ile dokularda fibrozisi uyarmaktadır (Şehirli 2006). TNBS kolitindeki hasarın ardından, artmış kollojen $\alpha 1$ ve hidroksprolin yıkımı ile karakterize bir fibrotik tamir sürecinin başladığı ve bunun da kolonik daralmaya neden olduğu belirtilmektedir (Mourelle 1998). Kaptopril oral uygulamasının kolonik yangı ve fibrozisi, kolon kollajen ve hidroksprolin içeriği ile birlikte azalttığı gösterilmiştir. Kronik yangıda, tekrarlanan hasar TGF- $\beta 1$ 'in normalden fazla üretimini tetiklemekte ve bu monositleri ileri derecede aktive etmektedir. Böylece büyüme hormonlarının salınımı ve ekstraselüler matriks üretimi amacıyla fibroblastlar uyarılmakta ve dokuda fibrozis oluşmaktadır (Roberts 1998). ADE inhibitörlerinin fibrozisi engelledikleri Wengrower ve ark (2004) tarafından bildirilmiştir.

Dokularda kollajen miktarı hidroksprolin miktarının ölçümü ile tayin edilmektedir. Bu çalışmada incelenen tüm dokularda kollajen tayini ile fibroz gelişiminin olduğu ve hasarın gözlemlendiği tüm dokularda kollajen düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak fibrozun oksidan hasara eşlik ettiği tespit edilmiştir. Çalışmada hidroksprolin seviyelerinin 3. ve 7. günlerde kaptopril grubunda diğer iki gruba kıyasla düşük olduğu, losartan grubu ile kontrol grubu arasında belirgin bir farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir. Kaptopril grubunda

hidroksiprolin seviyelerinde meydana gelen azalma, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyum göstermektedir. Inokuchi ve ark (2005) tarafından losartan ile yapılmış mevcut kolit çalışmasında angiotensinden yoksun (AT-/-) farelerde fibrozis görülmesi nedeniyle, bu çalışmada fibrozun azalmasının nedeni kaptoprilin başka bir mekanizma üzerinden fibrozisi engelliyor olmasına bağlı olabilir. Losartanın *in vivo* olarak maksimum etkinliği 3-6 hafta sonra ortaya çıktığından, uzun süreli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir (Dahlöf 1995).

Yapılan mikroskopik skorlama kaptopril ve losartan grubunda yangı lezyonlarının kontrol grubuna göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir. Hasarın düşük olması Inokuchi ve ark (2005) tarafından losartan ile yapılan çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir. Mikroskopik skorlamaya göre losartan grubunun 7. gününde gözlenen gerileme verileri, losartan ile yapılacak uzun süreli sağaltımda sonuçların farklılık göstereceği tahmin edilmektedir.

5. SONUÇ

Yangılı bağırsak hastalığının tedavisinin henüz mevcut olmaması, etiolojisinin tam olarak bilinmemesi, geçmiş çalışmalarda ADE inhibitörleri ile yangının azaldığı sonuca varılması ve angiotensin reseptör blokörlerinin TNBS ve diğer deneysel kolit modellerinde daha önce denenmemesi nedeni ile sıçanlarda TNBS ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril ve angiotensin reseptör blokörü losartanın iyileştirici rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yapılan analizler sonucunda gerek losartan gerekse kaptoprilin bağırsakta meydana gelen iyileştirici etkilerinin olduğunu, çalışmada kaptoprilin hidrokspirolin, glutasyon ve malondialehit seviyelerinde anlamlı iyileşmeler gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Losartan grubunda hidrokspirolin seviyelerinde değişim olmazken malondialdehid, glutasyon ve myeloperoksidaz değerlerinde iyileşmeler saptanmıştır, losartanın etkinliği daha uzun süreli çalışmalarla net olarak ortaya konmalıdır.

Patolojik incelemelerde kaptopril ve losartanın bağırsakta iyileştirici rolü olduğu tespit edilmiştir.

Yangılı bağırsak hastalığı başta olmak üzere RAS sistemi yangısal reaksiyonların birçoğunda rol oynamaktadır. Yapılan çalışma sonucu yangısal bağırsak hastalığının tedavisinde angiotensin reseptör blokerleri ve angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkin rol oynayabileceği bununla birlikte bu alanda daha fazla çalışma ve veriye ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Sıçanlarda TNBS (*trinitro benzen sülfonik asit*) ile oluşturulmuş deneysel kronik kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile angiotensin reseptör blokörlerinin etkilerinin karşılaştırılması

Yangılı bağırsak hastalıkları ile ülseratif kolit ve Crohn hastalığı etyolojisi kesin bilinmeyen ve muhtemelen immünolojik olaylara bağlı gastrointestinal sistemde kronik değişikliklere neden olan hastalıklardır. Bu çalışma sıçanlarda trinitro benzen sülfonik asit ile oluşturulmuş deneysel kronik kolit modelinde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile angiotensin reseptör blokörlerinin etkilerinin karşılaştırılmasını amaçlamıştır.

Bu amaçla ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 48 adet Wistar erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar 3 gruba ayrıldı, her grupta 16 hayvan vardı. TNBS deneysel kronik kolit modeli oluşturulduktan sonra hayvanlara losartan ve kaptopril verildi. Ardından hayvanlar üç ve yedinci günlerde sakrifiye edilerek lezyonlu bağırsak dokuları histopatolojik yönden incelendi. İlaçların etkinliklerini belirlemek amacıyla malondialdehit, myeloperoksidaz, hidroksiprolin ve glutasyon analizleri gerçekleştirildi.

Biyokimyasal parametreler ve histopatolojik inceleme sonucunda kaptopril ve losartanın kronik kolit modelinde iyileşme sağladığı belirlendi. Malondialdehid, hidroksiprolin ve glutasyon değerlerine bakıldığında kaptopril grubunda losartan grubuna göre belirgin bir iyileşmenin olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler; Kolit, TNBS, kaptopril, losartan, sağaltım

SUMMARY

Comparison of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers effects on TNBS (*trinitro benzene sulphonic acid*) induced experimental chronic colitis model in rats

Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and Crohn disease are illnesses which cause chronic changes in gastrointestinal system, their etiology is not known exactly and probably related to immunological events. This study is intended to compare the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on *trinitro benzene sulphonic acid* induced experimental colitis in rats.

For this purpose, 48 wistar male rats which weighs between 200-250 g were used. Animals were divided into 3 groups, each group was containing 16 animals. Losartan and captopril were given after induction of TNBS colitis. Animals were sacrificed on third and seventh day, intestinal lesions were investigated pathologically. Also malondialdehyde, myeloperoxidase, hydroxyprolin and glutathione analyses were performed to determine the effectiveness of drugs.

As the result of biochemical parameters and histopathological investigation, improvement was determined in chronic colitis model by losartan and captopril. When malondialdehyde, hydroxyprolin and glutathione values were considered, significantly amelioration was determinated in captopril group than losartan group.

Key words; Colitis, TNBS, captopril, losartan, treatment

KAYNAKLAR

Ağlamış S (2006) *In vivo sıçanda anjiotensin II reseptör blokerlerinin (AT1, AT2) ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptoprilin miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına etkisinde bradikinin rolü*, Uzmanlık Tezi, Malatya; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı.

Akcan A, Muhtaroglu S, Akgun H, Akyildiz H, Kucuk C, Sozuer E, Yurci A, Yilmaz N (2008) *Ameliorative effects of bombesin and neurotensin on trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis, oxidative damage and apoptosis in rats*, World Journal of Gastroenterology 28; 14(8): 1222-1230.

Albright CA, Sartor RB., Tonkonogy SL (2009) *Endogenous antigen presenting cell-derived IL-10 inhibits T lymphocyte responses to commensal enteric bacteria*. Immunology Letters, 123: 77–87.

Ardizzone S, Porro GB (2002) *Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment*, Journal of Internal Medicine, 252: 475–96.

Arrieta O, Guevara P, Escobar E, Garcia-Navarrete R, Pineda B, Sotelo J (2005) *Blockage of angiotensin II type 1 receptor decreases the synthesis of growth factors and induces apoptosis in C6 cultured cells and C6 rat glioma*, British Journal of Cancer, 92: 1247–1252.

Atlas SA (2007) *The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition*, Journal of Managed Care Pharmacy, 13(8): 9-20.

Baron J (2000) *Inflammatory bowel disease up to 1932* The Mount Sinai Journal of Medicine, 67(3): 190-197.

Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A (1997b) *Protective effects of ACE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats: is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs?*, Free Radical Research, 1997B; 27: 398-396.

Birincioglu M, Olmez E, Aksoy T, Acet A (1997a) *The role of prostaglandin synthesis stimulation in the protective effects of captopril on ischemia-reperfusion arrhythmias in rats in vivo*, Pharmacological Research, 36: 299-304.

Border WA, Noble NA (1998) *Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis*, Hypertension, 31: 181–188.

Brown NJ, Vaughan DE (1998) *Angiotensin converting enzyme inhibitors*, Circulation, 97(14): 1411-1420.

Burnier M. (2001) *Angiotensin II type I receptor blockers*, Circulation, 103: 904-912.

Carey RM, Siragy HM (2003) *Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation*, Endocrine Reviews, 2003; 24(3): 261–271.

Carlos TM, Harlan JM (1994) *Leukocyte–endothelial adhesion molecules*, Blood, 84: 2068–2101.

Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL (2004) *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*, Gut, 53(5): 1–16.

Cömertpay S (2007) *Kronik hepatitli bireylerde angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) gen polimorfizminin incelenmesi ve ADE aktivitesinin belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Adana; Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY (2005) *Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension*, American Journal of Hypertension, 8(6):578-83.

deCavanagh EMV, Fraga CG, Ferder L, Inserra F (1997) *Enalapril and captopril enhance antioxidant defenses in mouse tissue*, American Journal of Physiology, 272: R514–8.

Dede MA (2007) *Deneyisel kolit modelinde drotrecogin alfa (Activated,Xigris)'nin bakteriyel translokasyonu önlemede etkinliğinin değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Isparta; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği.

Domenic A, Joseph L(Ed.) (2004) *Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, primer hipertansiyon*, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 426-430.

Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM (1995) *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis*, American Journal of Pathology, 146, 1029–1039.

El-Haj T, Poole S, Farthing MJG, Ballinger AB (2002) *Anorexia in a rat model of colitis: Interaction of interleukin-1 and hypothalamic serotonin*, Brain Research, 927: 1-7.

Ferrario CM (2006) *Role of angiotensin II in cardiovascular disease—therapeutic implications of more than a century of research*, Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System, 7: 3.

Galindo M, Santiago B, Palao G, Canas IG, Ramirez JC, Pablos JL (2005) *Coexpression of AT1 and AT2 receptors by human fibroblasts is associated with resistance to angiotensin II*, Peptides, 26: 1647–1653.

Gemici B (2007) *İskemi-reperfüzyon uygulanan sıçan midesinde angiotensin II nin iNOS ve COX-2 ekspresyonuna etkisi*, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY (2001) *Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy*, *Circulation*, 103: 1746–1751.

Girgin F, Karaoglu Ö, Erkus M, Tüzün S, Özütemiz Ö, Dinçer Ç, Batur Y, Tanyalçın T (2000) *Effects of trimetazidine on oxidant/antioxidant status in Trinitrobenzene Sulfonic Acid induced chronic colitis*, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 59: 641-652.

Gordon JN., Prothero JD., Thornton CA., Pickard KM., DiSabatino A., Goggin PM., Pender SL, MacDonald TT (2009) *CC-10004 but not thalidomide or lenalidomide inhibits lamina propria mononuclear cell TNF- α and MMP-3 production in patients with inflammatory bowel disease*, *Journal of Crohn's and Colitis*, Article in press.

Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T, Dekock M. (1993) *Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure*, *Circulation*, 88: 1602-1609.

Gökmen FG (2008) *Sistematik anatomi*, 2.Baskı, İzmir Güven Kitapevi, 497-501, İzmir.

Gruden G, Thomas S, Burt D, Zhou W, Chusney G, Gnudi L, Viberti G (1999) *Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells*, *Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 730–737.

Guijarro C, Egido J (2001) *Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease*, *Kidney International*, 59(2): 415-24.

Gurer H, Neal R, Yang P, Oztezcan S, Ercal N (1999) *Captopril as an antioxidant in lead-exposed Fischer 344 rats*, *Human Experimental Toxicology*, 18: 27-32.

Hirasawa K, Sato Y, Hosoda Y, Yamamoto T, Hanai H (2002) *Immunohistochemical localization of angiotensin II receptor and local renin–angiotensin*

system in human colonic mucosa, The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 50(2): 275–282.

Hisada Y, Sugaya T, Yamanouchi M, Uchida H, Fujimura H, Sakurai H, Fukamizu A, Murakami K (1999) *Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice*, Journal of Clinical Investigation, 103: 627–635.

Ilan Y, Weksler-Zangen S, Ben-Horin S (2000) *Treatment of experimental colitis by oral tolerance induction: A central role for suppressor lymphocytes*, American Journal of Gastroenterology, 95: 966-973.

Inokuchi Y, Morohashi T, Kawana I, Nagashima Y, Kihara M, Umemura S (2005) *Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in angiotensinogen gene knockout mice*, Gut, 54: 349–356.

Inserra F, Romano LA, DeCavanagh EM, Ercole L, Ferder LF, Gomez RA (1996) *Renal interstitial sclerosis in aging: effects of enalapril and nifedipine*, Journal of American Society Nephrology, 7(5): 676-80.

Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Cárcamo CV, Ahern PP, Iwakura Y (2008) *Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis*, Immunity, 28: 559–70.

Jahovic ve ark N, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Şener G, Alican İ (2005) *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on experimental colitis in rats*, Regulatory Peptides, 130: 67 – 74.

Jaszewski R, Tolia V, Ehrinpreis MN, Bodzin JH, Peleman RR, Korlipara R, Weinstock JV (1990) *Increased colonic mucosal angiotensin I and II concentrations in Crohn's colitis*, Gastroenterology, 98(8):1523–1548.

Katada K, Yoshida N, Suzuki T, Okuda T, Mizushima K, Takagi T, Ichikawa H, Naito Y, Cepinskas G, Yoshikawa T (2008) *Dextran sulfate sodium-induced acute colonic inflammation in angiotensin II type 1a receptor deficient mice*, Inflammatory Research, 57: 84–91.

Kayaalp O (2002) 10. Baskı, *Peptid yapılı otakoidler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, 1427-1438, Ankara.

Kirsner JB (1988) *Historical aspects of inflammatory bowel disease*, Journal of Clinical Gastroenterology, 10(3): 286-97.

Kobayashi K, Arimura Y, Goto A, Okahara S (2006) *Therapeutic implications of the specific inhibition of causative matrix metalloproteinases in experimental colitis induced by dextran sulphate sodium*, Journal of Pathology, 209(3): 376–83.

Levy P, Yunis C, Owen J, Brosnihan B, Smith R, Ferrario CM (2000) *Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension*, American Journal of Cardiology, 86: 1188–1192.

Lodwick D, Kaiser MA, Harris J, Cumin F, Vincent M, Samani NJ (1995) *Analysis of the role of angiotensinogen in spontaneous hypertension*, Hypertension, 25(6): 1245-51.

Loftus EV (2004) *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences*, Gastroenterology, 126(6): 1504-1517.

Luft FC, Mervaala E, Muller DN, Gross V, Schmidt F, Park JK, Schmitz C, Lippoldt A, Breu V, Dechend R, Dragun D, Schneider W, Ganten D, Haller H (1999) *Hypertension-induced end-organ damage: A new transgenic approach to an old problem*, Hypertension, 33: 212–218.

Maloy KJ, Powrie F (2001) *Regulatory T cells in the control of immune pathology*, Nature Immunology, 2: 816–22.

Mansour M, Agha A (1999) *Inhibition of calcium-ionophore-stimulated leukotrienes generations from intact human neutrophils by captopril*, Research Community Molecular Pathology and Pharmacology, 104: 345-60.

Martin H, Campbell BJ, Hart A, Mpofu C, Nayar M, Sing R (2004) *Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn disease and colon cancer*, *Gastroenterology*, 127: 80-93.

Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P (2004) *Inflammation and oxidative stress in ESRD-the role of myeloperoxidase*, *Journal of Nephrology*, 17: 82-86.

Mattana J, Sankaran RT, Singhal PC (1995) *Repetitive mechanical strain suppresses macrophage uptake of immunoglobulin G complexes and enhances cyclic adenosine monophosphate synthesis*, *American Journal of Pathology*, 147: 529–540.

Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J (2001) *Angiotensin II and renal fibrosis*, *Hypertension*, 38: 635–638.

Millar AD, Rampton DS, Chander CL (1996) *Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis*. *Gut*, 39:407–415.

Mira ML, Silva MM, Queiroz MJ, Manso CF (1993) *Angiotensin converting enzyme inhibitors as oxygen free radical scavengers*, *Free Radical Research Community*, 19: 173-81.

Morrissey JJ, Klahr S, (1998) *Differential effects of ACE and AT1 receptor inhibition on chemoattractant and adhesion molecule synthesis*, *American Journal of Physiology*, 274: F580–F586.

Morton P, Joseph L(Ed.) (2004) 3. Baskı, *Angiotensinogen, Primer Hipertansiyon*, Nobel Tıp Kitabevleri, 12-14, İstanbul.

Mourelle M, Salas A, Guarner F (1998) *Stimulation of transforming growth factor beta-1 by enteric bacteria in the pathogenesis of rat intestinal fibrosis*, *Gastroenterology*, 114:519-526.

Mpofu C, Ireland A (2006) *Inflammatory bowel disease; the disease and its diagnosis*, *Hospital Pharmacist*, Vol.13: 153-158.

Nagase H, Woessner JF (1999) *Matrix metalloproteinases*, Journal of Biological Chemistry, 274(31): 21491–4.

Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV (2001) *Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis*, Journal of the American College of Cardiology, 37: 440-44.

Neurath M, Fuss L, Kelsall B, Stuber E, Strober W (1995) *Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice*, Journal of Experimental Medicine, 182: 1281-1290.

Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD (2002) *Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin*, Journal of Clinical Investigation, 109: 1417-27.

Nicoletti A, Michel JB (1999) *Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors*, Cardiovascular Research, 41: 532–543.

Norris AA, Lewis AJ, Zeitlin IJ (1982) *Changes in colonic tissue levels of inflammatory mediators in a guinea-pig model of immune colitis*, Agents Actions, 12(1-2):243-6.

Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, Yanagitani Y, Takiuchi S, Moriguchi K, Fennessy PA, Higaki J, Ogihara T (1999) *Upregulation of renin–angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages*, Journal of Hypertension, 17: 537–545.

Ookhtens M, Kaplowitz N (1998) *Role of the liver in interorgan homeostasis of glutathione and cyst(e)ine*, Semin Liver Diseases, 18:313–329.

Ökten A (2001) *Gastroenterohepatoloji*, 1.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 188, İstanbul.

Öztürk Y, Bökeyos A(Ed.) *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi, 199-210, Ankara.

Panes J, Perry M, Granger DN (1999) *Leukocyte endothelial cell adhesion: Avenues for therapeutic intervention*, British Journal of Pharmacology, 126: 527-550.

Paul M, Mehr AP, Kreutz R (2006) *Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems*, *Physiological Reviews*, 86: 747-803.

Pender SL, MacDonald TT (2004) *Matrix metalloproteinases and the gut - new roles for old enzymes*, *Current Opinion Pharmacology*, 4(6): 546–50.

Petnehazy T, Cooper D, Stokes KY, Russell J, Wood KC, Granger DN (2006) *Angiotensin II type 1 receptors and the intestinal microvascular dysfunction induced by ischemia and reperfusion*, *American Journal of Physiology*, 290: 1203–1210.

Piepho RW (2000) *Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, *American Journal of Health System Pharmacy*, 57: S3-7.

Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor E, Issekutz AC, Esplugues JV, Sanz M (2000) *Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT(2) receptor-mediated P-selectin upregulation*, *Circulation*, 102: 2118–2123.

Randal A, Erving G, Joseph L(Ed.) (2004) 3. Baskı, *Angiotensin I Dönüştürücü Enzim ve Neprilizin, Primer Hipertansiyon*, Nobel Tıp Kitabevleri, 17-19, İstanbul.

Reşidi N (2007) *A549, NIH3T3, RATEC ve C6 Hücre Kültürlerinde Kaptopril Ve Losatan'ın Antiproliferatif Ve Sitotoksik Etkileri*, Doktora Tezi, Eskişehir; Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı.

Roberts AB (1998) *Molecular and cell biology of TGF- β* , *Miner Electrolyte Metabolism*, 24:111-119

Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, Lorenzo O, Plaza JJ, Egidio J (1998) *Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis*, *Journal of Immunology*, 161: 430–439.

Ruiz-Ortega M, Lorenzo MO, Ruperez M, König S, Wittig B, Egidio J (2000) *Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms*, *Circulation Research*, 86(12): 1187-9.

Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Blanco J, Egidio J (2001) *Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor-kappaB and AP-1 in the kidney: role of AT(1) and AT(2) receptors*, American Journal of Pathology, 158(5): 1743-56.

Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egidio J (2001) *Proinflammatory actions of angiotensins*, Current Opinion in Nephrology Hypertension, 10: 321-9.

Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, HieleM (1990) *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*, Gastroenterology, 99: 956-963.

Santiago OI, Rivera E, Ferder L, Appleyard CB (2008) *An angiotensin II receptor antagonist reduces inflammatory parameters in two models of colitis*, Regulatory Peptides, 146(1-3): 250-259.

Sauter M, Cohen DC, Wörnle M, Mussack T, Ladurner R, Sitter T (2007) *ACE inhibitor and AT1-receptor blocker attenuate the production of VEGF in mesothelial cells*, Peritoneal Dialysis International, 27; 167-172.

Schramek H, Coroneos E, Dunn MJ (1995) *Interactions of the vasoconstrictor peptides, angiotensin II and endothelin-1, with vasodilatory prostaglandins*, Semin Nephrology, 15(3): 195-204.

Sellon RK, Tonkonogy SL, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E (1998) *Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice*, Infection and Immunology, 66: 5224-31.

Selve N (1992) *Chronic intrajejunal TNBS application in TNBS-sensitized rats: a new model of chronic inflammatory bowel diseases*, Agents Actions, C:15-7.

Simmonds NJ, Rampton DS (1993) *Inflammatory bowel disease - a radical view*, Gut, 34: 865-868.

Skowasch D, Viktor A, Schneider-Schmitt M, Luderitz B, Nickenig G, Bauriedel G (2006) *Differential antiplatelet effects of angiotensin converting enzyme inhibitors: Comparison of ex vivo platelet aggregation in cardiovascular patients with ramipril, captopril and enalapril*, *Clinical Research Of Cardiology*, 95: 212-216.

Stanton A (2003) *Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders*, *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 3: 389-94.

Stein J, Ries J, Barret K (1998) *Disruption of intestinal barrier function associated with experimental colitis: Possible role of mast cells*, *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, 274, G203-G209.

Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J (2003) *Inflammation and angiotensin II*, *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 35: 881–900.

Şehirli AÖ (2006) *Sıçanlarda Deneysel Olarak Geliştirilen Kronik Renal Yetmezliğin Tedavisinde Angiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin Ve Angiotensin Reseptör Antagonistlerinin Antioksidan Tedavi İle Karşılaştırılması*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.

Takagi T, Yoshida N, Isozaki Y, Shimosawa M, Katada K, Manabe H, Hanada O, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, Yoshikawa T (2006) *CV-11974, angiotensin II type I receptor antagonist, protects against ischemia-reperfusion injury of the small intestine in rats*, *European Journal of Pharmacology*, 27;535(1-3):283-90.

Terzioglu T, Yalti T, Tezelman S (1997) *The effect of prostaglandin E1 on experimental colitis in the rat*, *International Journal of Colorectal Diseases*, 12(2):63-6.

Theodore L, Joseph L (Ed.) (2004) 3.Baskı, *Angiotensinler: Etkileri ve Reseptörleri, Primer Hipertansiyon*, Nobel Tıp Kitabevleri, 8-12, İstanbul.

Tietze F (1969) *Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione*, *Analytical Biochemistry*, 27: 502-522.

Tipnis SR, Hooper NH, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ (2000) *A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase*, Journal of Biological Chemistry, 275: 33238–33243.

Ülker S, Bökesoy A (Ed.) (2000) *Antihipertansif İlaçlar, Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Kitabevi,: 393-407, Ankara.

Valentin JP, Jover B, Maffre M, Bertolino F, Bessac AM, John GW (1997) *Losartan prevents thromboxane A₂/prostanoid (TP) receptor mediated increase in microvascular permeability in the rat*, American Journal of Hypertension, 10: 1058–1063.

Vaziri ND (2004) *Oxidative stres in uremia: nature, mechanisms, and potential cosequences*, Semin Nephrology, 24, 469-473.

Videla S, Vilaseca J, Medina C, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Malagelada JR (2006) *Selective Inhibition of Phosphodiesterase-4 Ameliorates Chronic Colitis and Prevents Intestinal Fibrosis*, The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutic, 316: 2.

Wallace JL, McKnight W, Asfaha S, Lio DY (1998) *Reduction of acut and reactivated colitis in rats by an inhibitor of neutrophil activation*, American Journal of Physiology, 274: G802– 8.

Weinstock JV, Ehrinpreis MN, Boros DL, Gee JB (1981) *Effect of SQ 14225, an inhibitor of angiotensin I-converting enzyme, on the granulomatous response to Schistosoma mansoni eggs in mice*, Journal of Clinical Investigation, 67(4): 931-6.

Wengrower D, Zannineli G, Pappo O, Latella G, Sestieri M, Villanova A, Faitelson Y, Pines M, Goldin E (2004) *Prevention of fibrosis in experimental colitis by captopril: the role of tgf-beta1*, Inflammatory Bowel Disease, 10(5): 536-45.

William H, Joseph L.(Ed.) (2004) 3. Baskı, *Renin Sentezi Ve Salgılanması, Primer Hipertansiyon*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 12-14, İstanbul.

Wolf G, Neilson EG (1993) *Angiotensin II as a renal growth factor*, Journal of the American Society of Nephrology, 3: 1531–1540.

Yanagitani Y, Rakugi H, Okamura A, Moriguchi K, Takiuchi S, Ohishi M, Suzuki K, Higaki J, Ogihara T (1999) *Angiotensin II type 1 receptor-mediated peroxide production in human macrophages*, Hypertension, 33: 335–339.

Yarım GF, Nisbet C, Çenesiz S, Coşkun A (2006) *Şap hastalıklı koyunlarda serum nitrik oksit düzeyi ve adenozin deaminaz aktivitesinin araştırılması*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 53: 161-164

Yıldırım M (2003) *İnsan anatomisi*, 6.Baskı, Nobel Tıp Kitapevi. Ekim 2003: 175, İstanbul.

Yılmaz O (2008) *Probiyotiklerin ratlarda metotreksat toksisitesi üzerine olan etkileri*, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

Yılmaz OC (2006) *DeneySEL kolit modelinde etil pirüvat uygulamasının sonuçları*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2.Genel Cerrahi Kliniği, Ankara.

Yoshikawa T, Yamaguchi T, Yoshida N, Yamamoto H, Kitazumi S, Takahashi S (1997) *Effect of Z-103 on TNBS-induced colitis in rats*, Digestion, 58: 464-8.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Diyarbakır'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Diyarbakır'da tamamladı. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldu. 2003 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Doktora eğitimine başladı. Bekar olup, özel sektörde çalışmaktadır.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım Prof. Dr. Ferda AKAR'a, ADÜ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD öğretim üyelerinden Doç. Dr. Cengiz GÖKBULUT'a, Yrd. Doç. Dr. Selim SEKKİN ve Yrd. Doç. Dr. Cavit KUM'a, çalışmanın özellikle deneysel aşamasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Murat BOYACIOĞLU, Veteriner Hekim Ümit KARADEMİR ve Veteriner Hekim Dilek AKŞİT'e, çalışmada büyük emeği bulunan ADÜ Veteriner Fakültesi Patoloji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Nursal METİN ve diğer öğretim elemanlarına, ADÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa BİRİNCİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Turhan DOST ve Dr. Hakan ÖZKAYA'ya, istatistiklerde emeği geçen kuzenim Dr. Ersin UYSAL'a sonsuz destek ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren aileme sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.